

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT

Année 1930

N^o 69

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris en 1930

PAR

ZENGLEIN GUY

né le 24 septembre 1906 à Bitche (Moselle)

Les variations pathologiques de la bilirubinémie chez le cheval

JURY { *Président* : M. Rathery, professeur à la Faculté de Médecine
 { *Assesseurs* { M. Robin } professeurs à l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort
 { M. Nicolas }

STRASBOURG
Librairie Universitaire d'Alsace
1930

PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'ÉCOLE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT

Directeurs honoraires: MM. P.-J. CADIOT et H. VALLÉE

Directeur: M. E. NICOLAS

Professeurs honoraires: MM. G. BARRIER, Inspecteur général honoraires
des Écoles Vétérinaires, P.-J. CADIOT, A. RAILLIET, H. VALLÉE.

PROFESSEURS ET CHARGÉS DE COURS

Anatomie descriptive des animaux domestique	BRESSOU
Physiologie, thérapeutique générale	MAIGNON
Physique & Chimie médicale, toxicologie, pharmacie . . .	NICOLAS
Parasitologie et maladies parasitaires, clinique; Zoologique;	HENRY
Parasitologie et médicale des équidés et des carnassiers,	
clinique; sémiologie et propédeutique, jurisprudence.	ROBIN
Pathologie chirurgicale des équidés et des carnassiers,	
clinique anatomie chirurgicale, médecine opératoire	
et ferrure	COQUOT
Pathologie bovine, ovine, caprine, porcine et aviaire,	
clinique; médecine opératoire, obstétrique	LESBOUYRIES
Pathologie générale et microbiologie, maladies microbiennes	
et police sanitaire, clinique	PANISSET
Histologie et embryologie, anatomie pathologique; autopsies.	PETIT
Zootéchnie et économie rurale	(DECHAMBRE &
Agronomie, botanique et hygiène; matière médicale . . .	(HENRY
Industrie et contrôle des produits d'origine animale . . .	VERGE

Professeurs AGRÉGÉS

MM. LESBOUYRIES

VERGE

CHEFS DE TRAVAUX AGRÉGÉ: M. SIMONNET

CHEFS DE TRAVAUX

MM. MONVOISIN

MOUSSU (R.).

DELMER

La Faculté de Médecine et l'École Vétérinaire déclarent que les opinions émises dans les dissertations qui leur sont présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elles n'entendent leur donner ni approbation, ni improbation.

**Les variations pathologiques de la bilirubinémie
chez le cheval**

A MES PARENTS

A MA SŒUR

Faible témoignage de ma profonde reconnaissance des grands sacrifices, qu'ils consentirent pour me permettre de mener mes études à bonne fin.

A Monsieur le Professeur RATHERY

qui a bien voulu nous faire
l'honneur d'accepter la prési-
dence de cette thèse.

A Monsieur le Professeur V. ROBIN

à qui nous devons l'idée de
ce travail hommage de notre
grand estime et respectueuse
reconnaissance.

A Monsieur le Professeur E. NICOLAS
Directeur de l'école vétérinaire

qui a bien voulu nous faire
l'honneur d'accepter de faire
partie de notre jury de thèse.
Nous le remercions également
de l'indulgence et de la bonté
paternelle qu'il a toujours té-
moignées à notre égard.

A NOS MAITRES DE L'ECOLE D'ALFORT

A NOS MAITRES DE L'ECOLE DE SAUMUR

INTRODUCTION.

Existe-t-il une corrélation entre la coloration jaune des muqueuses apparentes chez le cheval au cours de certains processus morbides comme les affections intestinales, la pneumonie, la pleurésie, la typhose équine et la coloration du sérum sanguin des malades envisagés?

Cette coloration du sérum est due à la présence d'un pigment biliaire la bilirubine, qui se trouve normalement dans le sérum du cheval, est elle suivie dans ces variations par la bilirubinémie, mettant ainsi la teinte anormale des muqueuses en rapport directe avec le taux de la bilirubine sanguine?

Dans l'affirmative quel est le processus original de cette cholestémie pigmentaire pathologique. — sous quelles influences et par quel mécanisme dans les affections envisagées la bilirubinémie normale devient elle sujette à de notables variations?

Tels sont les problèmes qui ont présidé aux recherches et à la rédaction du présent travail dont nous devons l'idée et les directives à notre éminent Maître Monsieur le Professeur V. Robin auquel nous tenons exprimer ici avec notre respectueux hommage toute la reconnaissance que nous avons envers lui.

I. Le sérum sanguin - sa couleur - ses pigments et leur origine.

Le sérum sanguin représente le produit d'exsudation du caillot après coagulation du sang une fois sorti des vaisseaux. — Le caillot de nature élastique et retractile expulse le sérum de ses mailles; le phénomène ne se produit que lentement et il faut même un certain temps jusqu'à ce que la plus grande partie du sérum soit libérée.

Le sérum représente en somme le plasma sanguin débarrassé de la fibrine, résultant elle même de la transformation et de la coagulation du fibrinogène.

Couleur du sérum.

Receilli dans des conditions normales le sérum sanguin accuse une belle coloration jaune-citron, claire ou plus ou moins foncée suivant les espèces suivants les individus. Cette coloration paraît essentiellement due à la présence d'un pigment biliaire, la bilirubine ou encore d'après certains auteurs d'un lipochrome, la lutéine. Cette dernière assertion garde une certaine valeur pour les sérums du boeuf et des oiseaux, qui effectivement paraissent renfermer cette substance, mais reste assez douteuse en ce qui concerne les autres espèces. Sous ce point de vue Ranc se montre catégorique pour le sérum du cheval; ses expériences d'épuisement et d'analyse lui permettent d'avancer que le sérum doit sa coloration uniquement à la présence de la bilirubine. En effet pour la plus part des sérums il ne fait plus de doute que cette coloration jaune soit imputable à une bilirubinémie physiologique pouvant devenir pathologique et on peut aller jusqu'à

dire que l'intensité de cette teinte varie en raison directe de la teneur du sang en ce pigment. Plus le sang sera riche en bilirubine, plus le sérum sera jaune et foncé. Mais rien de plus variable que le taux de la bilirubinémie dans une même espèce, une même race d'un individu à l'autre. Aussi la gamme de coloration du sérum est elle vaste, allant d'un jaune paille décoloré à un jaune or foncé en passant par tous les tons intermédiaires: jaune-paille, jaune-claire, jaune, beau-jaune etc.

Variations de la couleur du sérum. Pour un sujet donné la coloration de son sérum est variable dans le temps et avec l'état de santé. En effet on a voulu voir et on a vu des variations du taux de la bilirubinémie entre les repas, pour les différentes saisons et les plus grands écarts s'observent bien entendu au cours de processus pathologiques s'accompagnant d'hémolyse ou de rétention biliaire.

La coloration peut varier également avec le nombre de saignées qui ont été pratiquées sur le sujet qui fournit le sérum. Ainsi Roussel fait remarquer dans sa thèse que chez un même cheval par une série de saignées successives le sérum pâlit au point de ne plus accuser après la septième ou huitième saignée une réaction de Hayem positive (réaction spécifique de la bilirubine), alors que cette réaction l'est presque toujours pour la totalité des sérums de chevaux en raison de leur cholémie pigmentaire physiologique prononcée.

La coloration est variable non seulement pour un même sujet mais encore pour un même échantillon qu'on abandonne au laboratoire ou qu'on expose à certaines influences extérieures.

L'âge du sérum a une certaine importance; à l'abri des radiations solaires directes, le sérum se décolore avec le temps, accusant parallèlement une diminution de sa teneur en bilirubine.

L'air, l'oxygène atmosphérique ne semble pas avoir une très grande action en dehors de minimes phénomènes d'oxydation.

Il n'en est plus de même pour la lumière solaire; une lumière vive non tamisée réalise une décoloration d'autant plus rapide que les radiations sont plus intenses. Par la décomposition spectrale de la lumière solaire on a pu établir que ce sont essentiellement les radiations vertes, bleues et violettes qui sont les plus actives. Dans ce même ordre d'idées, les radiations ultraviolettes possèdent le plus grand pouvoir décolorant et destructeur vis à vis du sérum et de sa bilirubine. Après une irradiation de quarante minutes la bilirubine peut avoir disparu. Quand on opère dans des tubes en verre ces phénomènes sont plus lents à se produire en raison de l'obstacle que constitue la paroi de verre. La lumière électrique, celle des lampes à incandescence est sans effet sur la bilirubinémie et du fait sur la coloration du sérum.

En dehors de ces considérations individuelles on observe de grandes variations dans la coloration des sérums, qui sont imputables à des facteurs biologiques physiologiques et pathologiques.

En effet l'influence de l'espèce est connue depuis fort longtemps. Le sérum humain de coloration assez pâle accuse une teneur moyenne de $1/36\ 000$ de bilirubine. C'est le sérum du chien qui paraît le plus pauvre en ce pigment et nous ne pouvons préciser si on a jamais pu indiquer un chiffre moyen ou même caractériser normalement la bilirubine chez cette espèce. — Le boeuf et les oiseaux ont un sérum fort coloré, quoique là, la teneur en bilirubine n'atteigne pas encore celle du cheval. Elle oscille entre $1/13\ 000$ et $1/20\ 000$ et c'est précisément ici que certains auteurs veulent faire jouer un rôle si important à la lutéine, qui effectivement abonde dans ce sérum haut en couleur alors qu'il n'a qu'un taux très moyen de bilirubine. C'est de loin le cheval qui vient en premier lieu pour la richesse de son sérum en bilirubine, le taux normal très élevé variant entre $1/9200$ et $1/11\ 600$. Ce n'est point là une règle absolue et nous avons pu constater par l'examen d'un certain nombre d'échantillons une variabilité nette de la coloration et du taux de la bilirubine dans le sérum normal

du cheval; mais en général on peut dire que c'est bien le cheval qui présente la plus forte bilirubinémie physiologique et parallèlement un sérum très teinté.

Dans une même espèce on rencontre des différences accusées d'une race à l'autre. — ainsi on sait que pour l'homme les sérums des races orientales sont plus foncés que ceux des races blanches occidentales.

L'âge n'a pas un rôle bien important. Gilbert et Herrscher donnent pour des âges et des sexes variables des chiffres oscillant entre 1/28 000 et 1/40 000 avec une moyenne de 1/36 000, excepté chez le vieillard où le taux moyen est dépassé, ce que ces auteurs expliquent par des phénomènes d'artériosclérose et de néphrite interstitielle.

Quant aux facteurs pathologiques nous aurons à envisager l'hypochoémie et l'hyperchoémie; à la première correspond un sérum pâle et décoloré, à la seconde un sérum foncé riche en couleur jaune.

Les affections cancéreuses, abstraction faite de certains cancers du foie, conditionnent un sérum pâle et pauvre si non privé de bilirubine. De même pour certaines anémies très prononcées, alors même que leurs germes pathologiques sont dits jouir d'un grand pouvoir hémolytique. La décoloration est la plus marquée pour la tuberculose et en médecine humaine cette constatation sert même à la discrimination avec d'autres maladies (maladies d'Addison). Chez le cheval les phénomènes d'hypochoémie coïncident le plus souvent avec des affections parasitaires ou semblent succéder même à des crises d'hyperchoémie pigmentaire accusée.

Faisant pendant aux faits précédents les sérums hyperchoémiques présentent par contre une coloration accusée, un jaune foncé qui vire facilement au vert par simple oxydation à l'air. Ces hyperchoémies sont imputables soit à des phénomènes hémolytiques intenses soit à des phénomènes de rétention biliaires.

Dans certains cas au lieu de présenter une belle coloration jaune le sérum paraît plus ou moins teinté en rouge. Si aucune faute de technique n'a été commise, il s'agit d'hémoglobinémie vraie. — mais il ne faudra jamais négliger un contrôle sévère pour s'assurer qu'on ne se trouve pas en présence d'un simple phénomène d'hémolyse secondaire, d'un laquage du sang survenu durant ou après sa récolte.

Enfin l'opalescence de la suspension colloïdale, que représente le sérum peut devenir très accusée sous l'influence de phénomènes et de circonstances diverses.

Les pigments du sérum.

Comme nous venons de le faire remarquer la bilirubine représente le plus important pigment du sérum sanguin. C'est à elle qu'il doit sa coloration jaune plus ou moins prononcée. Cependant on peut y trouver des traces d'hémoglobine et de lutéine.

L'hémoglobine ne s'y trouve qu'anormalement à la suite de phénomènes hémolytiques ou de fautes de techniques au cours de la préparation du sérum. Spectroscopiquement sa présence sera facilement décelable de même qu'elle donnera une réaction spécifique et caractéristique avec la teinture de gaiac et l'eau oxygénée. Enfin la coloration rouge ou rouge-brun, qu'elle détermine quand elle se trouve en petites quantités dans le sérum, tranche nettement sur la coloration jaune franche d'un sérum normal. —

Par contre la lutéine semble un pigment renfermé par certains sérums comme celui du boeuf et des oiseaux. C'est un lipochrome de nature discutée, à pouvoir tinctorial bien inférieure à celui de la bilirubine et qui en une certaine mesure devrait expliquer également la teinte jaune du sérum. Effectivement ce pigment donne avec l'acide nitrique-nitreux une réaction identique à celle de la bilirubine; mais si elle existe dans le sérum des oiseaux et du boeuf, le sérum de l'homme et celui du cheval n'accusent pas ses bandes caractéristiques qui résistent à des dilu-

tions formidables. Comme ces sérums sont nettement colorés leur teinte impliquerait la présence d'une certaine quantité de lutéine vu son plus petit pouvoir tinctorial et qui trancherait fatalement à l'examen spectroscopique.

La bilirubine.

La bilirubine encore appelée il y a peu de temps suivant les auteurs: cholépyrrhine, biliphéine, bilifulvine ou hématoïdine représente un des principaux constituants qualitatifs de la bile.

La bile ne renferme pas ce corps à l'état libre mais sous forme de biliverdinates et de biliverdinates d'alcalis. — les seconds différant des premiers en ce qu'ils représentent des produits d'oxydations, la biliverdine étant le dérivé oxygéné directe de la bilirubine.

La bilirubine est renfermée en petites quantités dans le sérum normal.... Dans le sang elle paraît fixée à un complexe organique peu défini.

Elle apparaît également dans l'urine quand la bilirubinémie atteint un taux excessif.

La bilirubine peut être obtenue soit comme poudre amorphe soit sous forme cristallisée. Ce sont des cristaux en tablettes rhombiques et angles obtus souvent arrondis. La forme amorphe constitue une poudre rougeâtre.

Elle est insoluble dans l'eau — peu dans l'éther et l'alcool, d'avantage dans l'alcool amylique (à chaud) et très soluble dans le chloroforme.

Le spectre des solutions chloroformiques de la bilirubine ne présentant aucun caractère spécifique n'accuse qu'une absorption complète allant en augmentant du rouge au violet.

Jouant le rôle d'un acide, avec les alcalis elle donne des biliverdinates d'alcalis insolubles dans le chloroforme — solubles dans l'eau et bien d'avantage dans les solutions d'alcalis et de carbonates d'alcalis.

Avec les alcalino-terreux elle donne des bilirubinate alcalino-terreux insolubles dans l'eau et le chloroforme

L'oxydation transforme la bilirubine en biliverdine. Cette oxydation s'effectue plus facilement par les oxydants modérés appropriés que par l'oxygène atmosphérique.

Les réducteurs (almagane de sodium) transforment la bilirubine en hydrobilirubine substance considérée comme identique à l'urobiline.

Des reducteurs plus énergiques comme l'acide iodehydrique transforme la bilirubine en hémopyrrol, qui par oxydation donnera également de l'urobiline.

Au point de vue biologique deux caractères importants sont à retenir, le grand pouvoir tinctorial de la bilirubine et son toxicité pour l'organisme.

En effet ce pouvoir tinctorial est énorme pour les tissus organiques; par une solution de 1/40 000 les tissus sont encore colorés par la bilirubine. Dès lors on comprendra facilement la grande sensibilité des muqueuses au point de vue coloration à une augmentation du taux normal de la bilirubine dans le sang, surtout encore que ce pigment a une prédilection pour tout protoplasma et particulièrement les globules rouges, les fibres musculaires et conjonctives qu'il teint en jaune.

Bouchard et ses collaborateurs fixent la dose toxique à 0 gr., 05 par kg. d'animal (cobaye) chiffre qui paraît à Piettre peu exact du fait que ces auteurs emploient une lessive de soude pour diluer le pigment. Par injections intrapéritonéale Piettre porte ce chiffre à 0 gr., 525 par kg. d'animal. Par injection hypodermique la dose est encore plus élevée.

Quant à l'absorption du pigment par l'organisme et son élimination par ses émonctoires habituels, leur marche est d'autant plus rapide que l'intoxication s'accompagne de lésions moindres.

La biliverdine représente le produit d'oxydation de la bilirubine. Elle peut être isolée sous forme de poudre amorphe ou sous forme cristallisée cependant peu nette.

Insoluble dans l'eau et le chloroforme elle se dissout au contraire dans l'alcool, l'alcool amylique et l'acide acétique.

Comme la bilirubine, elle ne donne qu'un spectre d'absorption massif allant en s'accroissant du rouge au violet.

Comme acide elle donne avec les alcalis et les alcalino-terreux des biliverdinates.

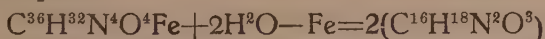
La réduction ménagée la transforme au même titre que la bilirubine en urobiline.

Pour ce qui concerne les réactions spécifiques des pigments biliaires disons d'ores et déjà qu'elles reposent à peu près toutes sur l'appréciation d'une réaction colorée due essentiellement à la formation de biliverdine.

Origines de la bilirubine.

Actuellement les auteurs sont à peu près d'accord pour considérer les pigments biliaires bilirubine et biliverdine comme des produits de dégradations de l'élément tinctorial essentiel du sang, l'hémoglobine. En effet la bilirubine dérive du pigment sanguin auquel le rattachent un certain nombre de faits qui prouvent abondamment toute la parenté qui peut exister entre ces deux pigments.

Ainsi l'hématéine, qui représente l'hémoglobine privée de sa parcelle protéique, quand on la traite par les acides on lui arrache son élément fer pour la transformer en hématoporphyrine isomère, sinon identique à la bilirubine. La réaction se présente des plus simples:



la formule chimique est identique à celle de la bilirubine et montre la même composition élémentaire centésimale; cependant l'hématoporphyrine n'est que l'isomère de la bilirubine.

Piettre y ajoute un élément de plus en montrant que de la bilirubine on peut isoler une chaîne grasse de matières ternaires, qu'il avait déjà signalée avec A. Vila dans l'hématine.

D'un autre côté l'hématoporphyrine par une dégradation plus poussée, donne successivement la mésoporphyrine et l'hémopyrrol qui est également obtenu à partir de la bilirubine quand on la traite par les réducteurs énergiques tel que l'acide iodhydrique. L'hémopyrrol par absorption directe de l'oxygène atmosphérique se transforme en urobiline; mais l'urobiline représente également un produit de réduction directe de la bilirubine.

Donc la bilirubine et l'hématine se ressemblent à la fois par la composition centésimale commune et l'identité de certains produits issus de leur transformation.

A ces arguments quelque peu théoriques et expérimentaux s'ajoutent d'autres arguments, ceux de nature biologique prouvant par des phénomènes se produisant in vivo l'étroite parenté reliant les deux pigments.

En premier lieu il faut citer les trouvailles d'hématoidine dans de vieux kystes et extravasats sanguins, qu'on a identifiés par la suite avec la bilirubine proprement dite. Il s'agit donc là d'une transformation in situ de vieux épanchement sanguins. Mais un passage directe de l'hémoglobine en bilirubine n'a pas été observé.

Ensuite toute destruction globulaire massive d'origine pathologique ou expérimentale, déterminant une importance hémolyse entraîne la formation de quantités anormales de bilirubine décelable dans le sang voir même les urines, si l'hémolyse a été particulièrement intense. Cette bilirubinémie anormale se produit indifféremment, qu'il y ait hémolyse par des substances globulicides externes (hydrogène arsénié, ether, chloroforme eau distillée etc.), des toxines organiques ou microbiennes, des hémolysines des processus purement pathologiques se traduisant par une fra-

gilité anormale du globule rouge ou enfin qu'il y ait eut de simples injections intraveineuses de hémoglobine.

Effectivement où a lieu cette bilirubigénie? Au foie et dans la rate pour les uns. — en dehors de toute intervention de ces organes pour les autres. — au foie et dans la rate comme dans le restant de l'organisme avec des alternatives conditionnées par les états physiologiques et pathologiques mettant tantôt une plus-value du côté du foie tantôt du côté des autres tissus de l'organisme.

De ce différend d'opinion résultent deux grandes hypothèses sur l'origine des pigments biliaires: l'hypothèse hépatique reconnaissant la toute puissance de la glande hépatique dans le processus qui nous préoccupe et l'hypothèse hématique reléguant la glande hépatique au rang d'un simple émonctoire. — Enfin un troisième courant d'opinion tient compte des principaux arguments donnés de part et d'autre des défenseurs des deux hypothèses extrêmes.

Qu'il s'agisse d'une origine hématique ou d'une origine hépatique le phénomène fondamental ou initial restera toujours l'hémolyse c'est-à-dire la séparation de l'hémoglobine de son stroma globulaire et sa mise en liberté dans le plasma sanguin circulant, dans les liquides d'épanchement quand ces derniers sont en cause, ou même au sein de certains éléments cellulaires comme par exemple les globules blancs et certaines cellules de l'ensemble réticulo-vasculaire.

Physiologiquement et biologiquement le globule rouge par sa nature et son origine étant déjà une cellule dégénérée ne pourra prétendre à une existence de longue durée. On estime qu'il faut trois semaines à la régénération complète de la masse sanguine. Le globule finira par être dissocié de nouveau par l'organisme. Son stroma subira la protéolyse, son hémoglobine sera reprise par l'organisme et transformée en d'autres pigments par l'enlèvement de son élément fer.

Cette première phase, l'hémolyse, une fois réalisée se pose la question du lieu de transformation proprement dit du pigment sanguin.

Ici nous nous heurtons à deux grandes théories diamétralement opposées ayant leurs défenseurs résolus et présentant de part et d'autre de très sérieux arguments.

La théorie hématique base essentiellement sur deux grands arguments, la biligénie extrahépatique et l'existence des ictères acholuriques. — La théorie hépatique invoque surtout les expériences d'ablation du foie non suivies d'hyperbilirubinémie, les phénomènes d'hypercholie après injection intraveineuse d'hémoglobine enfin des phénomènes de biligénie se produisant in vitro dans la pulpe de foie broyée.

La théorie hématogène défendue avec ardeur par Abrami Widal et surtout Brulé considère la cellule hépatique comme une cellule excrétrice vis à vis de la bilirubine, comme l'est la cellule rénale vis à vis de l'urée.

L'argument qui fut déjà invoqué à la toute première heure est la **biligénie locale**; la formation de bilirubine dans les extravasats sanguins, qui subissent une transformation lente et aseptique.

Les premières observations remontent à Virchow qui le premier décrit dans d'anciens foyers hémorragiques des cristaux d'hématoidine que Hoppe — Seyler Jaffé — Salkowski identifient avec la bilirubine. Puis vient la série des observations de Jaffé qui retrouve le pigment dans un kyste apopleptique, Langhans et Quinke dans des extravasats expérimentaux, Leukow dans les infractis hémorragiques, Cadua dans la cavité abdominale après injection d'hémoglobine. Hoppe — Seyler dans un kyste du sein, enfin Recklinghausen qui voit l'hémoglobine du sang de la grenouille à l'abri de la putréfaction dans une chambre humide se transformer peu à peu en bilirubine et en urobiline.

Jusqu'à la fin du siècle ces faits indiscutables de biligénie locale constituaient le principal argument de cette théorie.

Après 19 00 les constatations de biligénie locale se précisent et se multiplient: Bard retrouve la bilirubine dans le liquide céphalorachidien après hémorrhagie méningée. — Chastenet de Gercy et Froin la constatent au cours de l'hématome pleural. Froin incrimine les leucocytes polynucléaires neutrophyles leur assignant un rôle hémolysant et biligénique. Troisième de son côté estime que les hémolysines par une action prolongée transforment l'hémoglobine en bilirubine.

Aux environs de 1907 la constatation de l'existence d'ictères dissociés apportent un nouveau argument à la biligénie extrahépatique. Ce furent les recherches et travaux de Chauffard sur la résistance globulaire dans les ictères chroniques simples et dans l'ictère familial qui permirent de définir ces maladies une maladie du globule rouge. — Ici la cellule hépatique est nullement lésée et pourtant existe cette importante cholémie pigmentaire, qui impose pour ainsi dire la conception de la biligénie extrahépatique.

La théorie hépatogène. Les premières expériences relatives à l'ablation du foie remontent à Muller qui les effectua chez la grenouille sans observer de bilirubinémie consécutive.

Stern chez des pigeons supprime fonctionnellement le foie par ligature du cholédoque et des artères hépatiques sans variations de la bilirubinémie. Mais une simple ligature du cholédoque provoque une abondante cholémie.

Minkowski et Naunyn opèrent sur des sujets hépatectomisés et des témoins porteurs de leur foie; ils réalisent une abondante hémolyse par l'hydrogène arsénié. Les porteurs de leur foie éliminent une quantité anormale de pigments par les urines; les sujets sans foie n'éliminent qu'une quantité anormale d'hémoglobine mais pas de pigments biliaires.

Ces expériences d'extirpation ou de suppression fonctionnelle du foie furent étendues au chien en raison de la plus grande quantité du matériel d'observation que fournit le sujet et de cette particularité que le sérum du chien à l'état normal ne présente pas de traces décelables de bilirubine.

Malheureusement cette intervention mutilante ne va pas sans un formidable choc traumatique pour tout l'organisme, et la survie n'est que de quelques heures, ne permettant pas une observation suivie. Pour cette raison certains auteurs ont voulu pratiquer la suppression fonctionnelle du foie par ligatures et fistules.

Dans cet ordre d'idées nous connaissons les expériences de Whipple et Hooper qui font au chien une fistule d'Eck avec ligature concomittante de l'artère hépatique et de la veine porte, de même ils suppriment la circulation abdominale par compression de l'aorte postérieure et ligature de la veine cave; enfin dans certains cas ils font même la splénectomie. Contrairement à ce qu'on pouvait attendre la biligénie suit son cours normal. Mais cette expérience qui en somme témoigne en faveur de la théorie hématique n'exclue pas une intervention du foie comme par exemple un reflux du sang par la veine sushépatique et quand Risch l'a complétée par l'ablation du foie il n'a jamais pu observer une bilirubinémie même après injection d'hémoglobine.

L'idéal serait de pouvoir pratiquer l'extirpation du foie et cependant arriver à une survie assez longue pour donner plus de poids et de signification à l'expérience. — C'est ce qu'ont cherché à réaliser Franck C. Mann — Jesse L. Bollmann et Thomas Magath par une intervention en trois temps. On commence par anastomoser la veine cave à la veine porte, ce qui entraîne une dilatation de la circulation collatérale. — En un deuxième temps la veine porte est ligaturée et finalement on procède à l'extirpation du foie. La survie est de 18 à 20 heures. — suivie d'une bilirubinémie et bilirubinurie progressive. Une injection d'hémoglobine accentue encore ces phénomènes.

A coup sûr cette expérience va encore à l'encontre des premiers résultats obtenus dans ces recherches, mais comme le font remarquer Fiessinger et Walter il y a un point sur lequel l'interprétation reste vulnérable. Cette intervention ne va pas sans une importante hémorragie qui est d'ailleurs inévitable, et si cette hémorragie intrapéritonéale à elle seule suffirait déjà pour provoquer un subictère chez un sujet normal, à plus forte raison chez un sujet hépatectomisé, qui est privé de sa voie d'élimination normale des pigments.

Pour ce qui concerne les expériences d'injections intraveineuses d'hémoglobine sur des sujets porteurs de fistules d'Eck. Les recherches de Stadelmann sont les premières en date. Peu après l'injection cet auteur constate une forte augmentation de la quantité de bile éliminée et une plus grande viscosité de la bile vesiculaire. Il en conclut à un obstacle d'écoulement et un reflux fatal des pigments vers la circulation, puisqu'aux premières heures qui suivent l'expérience eux seuls voient leurs proportions augmentées. Il n'apporte donc aucun argument précis en faveur de la biligénie hépatique et n'est que le promoteur de la théorie des ictères par resorption.

Gilbert et Chabrol reprennent les expériences de Stadelmann en faisant une recherche comparative des pigments dans le sérum du chien, qui comme on le sait se prête particulièrement bien à ce genre d'expérience. A aucun moment même quand la pleiochromie atteint son maximum ces auteurs n'ont pu déceler dans le sérum de la bilirubine. Sur des chiens encore splenectomisés les résultats sont les mêmes ce qui porterait à croire que le foie soit capable de biligénie en dehors de l'intervention de la rate, qui n'aurait pour rôle que de fournir l'hémoglobine au foie, fonction à laquelle le prédestineraient déjà ses rapports et sa situation. Ces auteurs concluent que c'est au niveau de l'appareil splénohépatique que s'effectue la transformation de l'hémoglobine et

que le foie peut même transformer sans l'intervention de la rate l'hémoglobine qu'on lui apporte expérimentalement.

Cette recherche qui réalise en somme expérimentalement, ce qui se passe dans les ictères hémolytiques tend même à enlever une partie de la signification qu'on a voulu attribuer aux ictères acholuriques en ce sens que l'hémoglobine, qui est mise en liberté va simplement au foie déterminer un phénomène de pleiochromie polycholie pigmentaire dont l'excès se trouve dévié vers le sang. A aucun moment il n'y a augmentation de la production des sels biliaires, qui en quantités normales s'écoulent librement vers l'intestin expliquant ainsi le caractère apparemment dissocié de ces ictères. En somme il y aurait atteinte du foie par les pigments sanguins et cet organe réagirait par une débacle de l'excès de pigment qu'il tient en réserve ou qu'il est obligé d'élaborer.

Restent à considérer les expériences *in vitro* réalisées par O. Weill. Les cellules de la rate et des ganglions, les leucocytes transforment l'hémoglobine en bilirubine mais au bout de 24 heures elle est revenue à son stade antérieur.

La cellule hépatique de son côté est susceptible d'opérer la même transformation mais elle n'est définitive que quand elle se passe en présence d'hydrate de carbone. Dans la pulpe broyée ou le microscope ne peut plus déceler aucune trace d'élément figuré, cette transformation s'opère également et encore plus facilement. Du fait on est en droit de conclure à l'existence d'un ferment actif qui existerait également dans la rate et les ganglions, et qui transformerait l'hémoglobine en bilirubine. Comme il s'agit d'une action diastasique elle restera forcément réversible et exigera la présence d'un élément fixateur qui en l'occurrence, aux dires de Lanery, serait la cellule hépatique proprement dite et son contenu en hydrate de carbone, principalement le glucose.

Récemment Lanery, dans sa thèse sur les insuffisances hépatiques chez le chien, après avoir fait l'exposé judicieux des deux grands courants d'opinion sur le problème de la biligénie conclue

à l'intervention de ce qu'il appelle la glande réticulo-vasculaire. — Toute cellul endodermique est capable de réaliser la transformation de l'hémoglobine en bilirubine. Du fait il reconnaît l'apanage de la biligénie à la rate et aux cellules vasculosanguines et sauvegarde ainsi la théorie hématique. Mais d'un autre côté par sa structure anatomiques et histologique le foie dispose également par la plasmodiale de son système capillaire veineux des mêmes éléments vasculo-sanguins et Lanery fait remarquer que: «par la cellule de Kupfer (de cette plasmodiale) le foie peut intervenir aussi dans la transformation du pigment sanguin soit pour parfaire cette transformaion soit pour élaborer une partie plus ou moins importante de la bulirubine excrétée. En tous cas la cellule hépatique par elle-même ne paraît assurer qu'un rôle biligénique que dans certaines circonstances pathologiques hémoglobiniques.»

Le cas échéant la cellule hépatique sous l'influence d'une stimulation énergétique, telle qu'une intoxication menacée par l'hémoglobine libre peut intervenir également dans le processus de cette transformation du pigment sanguin. L'hémoglobine en excès arrive à franchir la barrière que lui oppose la plasmodiale, agit directement sur l'élément noble du foie exaltant son pouvoir biligénique latent et l'incite pour sa propre défense comme pour celle de tout l'organisme à concourir à cette dépuración générale. Du moment que cette possibilité de transformation des pigments existe nous ne voyons pas pourquoi elle ne saurait jouer dans des conditions normales même dans une infime mesure, car la barrière que constitue cette plasmodiale pour l'hémoglobine libre ne peut pas être d'une étanchéité si parfaite on contenterait ainsi dans une certaine mesure à la fois les partisans de l'origine hématique et ceux de la théorie hépatique.

D'un côté on a les éléments réticulo-vasculaires élaborant la bilirubine et de l'autre la cellule hépatique proprement dite ayant un rôle fixateur et excréteur car l'expérience prouve que l'action

des éléments vasculo-sanguins reste réversible et que le pigment ne peut être entièrement fixé que grâce à la cellule hépatique et son hydrate de carbone, le glucose.

A notre sens ce pouvoir accumulateur de la cellule hépatique vis à vis de la bilirubine semble expliquer également cette débacle formidable de pigment qui suit les injections intraveineuses d'hémoglobine, par une action directe de l'hémoglobine sur la cellule hépatique, qui attaquée se débarrasse immédiatement de toute sa réserve de pigments pour pouvoir riposter à l'atteinte qui lui est portée.

Dans l'état actuel des choses le problème de la biligénie paraît encore assez obscure. Il y a bien de arguments plaidant en faveur d'une origine hématique de pigments biliaires, mais d'un autre côté on ne peut méconnaître toute l'importance qui semble revenir à la glande hépatique et sans parti pris on peut penser que ces deux grands processus jouent également avec des alternatives conditionnées par les circonstances physiologiques et pathologiques.

Y aurait-il lieu d'envisager une autre origine possible de la bilirubine en dehors d'un processus purement intraorganique? La question paraît bien douteuse mais mérite d'être prise en considération.

La bile dans l'intestin subit pour ainsi dire une resorption totale des sels, phénomènes constituant un cycle entero-hépatique presque parfait. La bilirubine et la biliverdine sont transformées en hydrobilirubine ou urobiline, appelée encore stercobiline. — Cette stercobiline serait éliminée avec les fèces. Cependant une resorption de l'urobiline par la muqueuse intestinale reste possible (Gilbert et Herrscher) mais serait moins important que celle des sels biliaires. Les expériences récentes de Master et R. Elman prouvent aussi bien que pour les sels une absorption certaine de la bilirubine et de l'urobiline par la muqueuse intestinale. Bilirubine et urobiline sont de nouveau excrétée par la bile. Brulé

admet la perméabilité de l'intestin en face de l'urobiline où on le trouve facilement après ligature ou fistule choledocienne... — Par ailleurs un organisme sursaturé en pigments en laissera filtrer dans l'intestin où ils sont transformés en stercobiline. L'intestin étant perméable à ces éléments en un sens le sera également en sens contraire. Hijmans van den Bergh va plus loin en distinguant une bilirubine élaborée par le foie passant par sa voie normale d'élimination dans le tube digestif et qui par resorption est ramené au foie l'éliminant de nouveau. Cette bilirubine resorbée donnerait la réaction prompte dans la réaction diazoïque. Une deuxième bilirubine celle-là formée en d'autres points de l'organisme et fixée peut être à un complexe organique arrive au foie pour subir une transformation par la cellule hépatique et devenir identique à la première bilirubine. C'est à cette seconde bilirubine que Hijmans van den Bergh impute la réaction retardée ou indirecte. Donc cet auteur de son côté pense à un cycle entérohépatique de la bilirubine.

Labbée Carré ne s'en tiennent pas là «la bilirubine de la bile se transforme dans l'intestin sous l'action des fermentations bactériennes et l'urobiline ainsi formée reprise par la circulation arriverait au foie qui la transformerait de nouveau en bilirubine.» L'urobiline serait ainsi un témoin de l'atteinte du foie devenu incapable de la transformer.

Le siège de l'urobiligénie est aussi discuté que celui de la bilirubigénie, mais le point important reste que l'intestin peut resorber la bilirubine comme l'urobiline pour même faire retransformer la dernière par le foie en bilirubine. Donc toute bilirubine et urobiline est susceptible d'être reprise par un cycle entérohépatique.

Ce fait est d'autant plus important que nous aurons à nous occuper du devenir de l'hémoglobine venu dans l'intestin soit par une hémorragie intestinale ou simplement par apport alimentaire.

Effectivement l'hémoglobine est attaquée par les sucs digestifs qui poussent sa dégradation jusqu'au stade d'hématine. C'est cette hématine qui donne la coloration noire des moelena après hémorragie en un point donné du tube digestif. Expérimentalement quand on soumet l'hémoglobine à l'action des sucs digestifs, sa dégradation s'en tient au stade d'hématine. Mais comment se fait il que chez les carnassiers dont certains ne connaissent qu'un régime exclusivement carné, du fait d'ingérer des crudités absorbent de notables quantités d'hémoglobine et de myohémoglobine, qui par sa composition se rapproche étroitement de la première, comment se fait il que chez ces sujets les fèces ne soient pas plus riches en hématine alors qu'elle le sont assez en pigments biliaires et dérivés. Il est possible que la dégradation par les sucs digestifs ne dépasse guère le stade d'hématine; mais il n'y a pas qu'elle qui joue. A l'heure actuelle l'action des microbes sur les pigments ne fait plus aucun doute. C'est l'action microbienne qui achève et complète la dégradation ébauchée par les sucs digestifs. L'hémoglobine est ainsi transformée en hématoporphyrine ou bilirubine ou encore en urobiline ou stercobiline. Comme nous venons de le voir la bilirubine et l'urobiline peuvent être reprises par un cycle entérohépatique.

Même en dehors de l'action microbienne ne pourrait on pas faire jouer un certain rôle à cette intervention diastasique dont il a été question à la suite des expériences de O. Weill.

La pulpe de foie finement broyée opère nettement cette transformation du pigment sanguin. Pourquoi des éléments, des parcelles infimes de cette diastase ne pourraient elles venir dans l'intestin ou par la voie sanguine ou par la voie biliaire, la voie d'excrétion normale des pigments. Les pigments déversés dans l'intestin y apporteraient des traces du ferment qui a présidé à leur propre élaboration, pour contribuer dans une certaine mesure à la transformation plus ou moins complète d'une certaine quantité d'hémoglobine, transformation en elle même encore assez éphé-

mère mais les produits seront repris immédiatement par le cycle entérohépatique les transportant au foie qui se chargera de leur fixation ultérieure.

La coloration noire des moelena peut s'expliquer par l'envahissement massif du tube digestif par l'hémoglobine. L'action dégradante des microbes et diastases ne peut se faire aussi rapidement sur une si grande masse et le pigment reste à son premier stade de dégradation l'hématine, alors qu'une infime partie seulement subira une transformation complète.

Ces considérations nous entraînent plus loin à nous demander si d'autres pigments par une désagrégation digestive ne pourraient donner naissance à des produits identiques ou très voisins de la bilirubine et de l'urobiline et à ce titre entrer dans un cycle entérohépatique possible des pigments biliaires.

La myohémoglobine est une substance très voisine de l'hémoglobine et on doit envisager une possibilité de production de bilirubine et d'urobiline à partir de ce corps. Donc là encore on pourrait avoir chez les carnassiers une source indirecte de pigments biliaires.

Reste à envisager la chlorophyll. En effet il est un certain nombre de faits qui semblent prouver la parenté qui unit les deux grands pigments vitaux du règne animal et du règne végétal. Les recherches poussées dans ce sens ont montré que la structure basale se résume aux mêmes noyaux pyrroliques sur lesquels sont greffées des substitutions différentes spécifiques; le fer pour l'hémoglobine, le magnésium pour la chlorophyll. Enfin il est possible d'obtenir de l'un et de l'autre des produits de dégradations à constitution à peu près identiques.

Que devient la chlorophyll dans l'acte digestif? Probablement elle subit le même sort que l'hémoglobine; destruction de son élément protéique et libération de son groupement fonctionnel métallique. La chlorophyll pas plus que l'hématine ne résistera à l'action microbienne.

Qu'on imagine un instant toute l'intensité du processus digestif chez la plus part des herbivores. Le pigment ingéré en grande quantité avec les plantes fraîches ou sous une forme déjà plus altérée avec les plantes desséchées, sera soumis dans ces vastes réservoirs digestifs à la fois à l'action des sucs digestifs et surtout à l'action microbienne, à laquelle s'ajoute l'action possible d'un ferment pigmentaire.

En résumé bilirubine et biliverdine sont d'origine hémoglobinique indiscutable. Mais l'endroit et le mécanisme de cette transformation restent encore assez imprécis. En dehors de cette origine hémoglobinique des pigments biliaires il aurait peut être à retenir une origine à partir de la myohémoglobine et de la chlorophyll, origine théoriquement possible, mais ne pouvant donner lieu à des considérations pathologiques.

II. Les méthodes de dosage de la bilirubinémie.

Malgré des difficultés apparentes l'appréciation de la cholémir pigmentaire se fait encore assez aisément sur le sérum du cheval en raison de ce fait que ce sérum présente déjà à l'état normal un taux élevé de bilirubine, si on le compare aux quantités minimales qu'accusent la plus part des autres espèces.

Il y aura lieu de ranger ces méthodes d'appréciation sous deux grands chefs. Celles visant un examen rapide répondant aux besoins immédiats de la clinique. — questions de oui ou non — pour asseoir rapidement un diagnostic; en somme de simples procédés d'investigation, puis les méthodes appelées à donner une réponse plus précise — exprimant des quantités, des chiffres: celles-là sont plus difficiles dans leur application, plus subtiles dans leur appréciation et interprétation; elles sont pourtant très importantes pour le physiologiste et le pathologiste, soit au point de vue purement scientifique soit au contraire par les renseignements précis qu'elles peuvent fournir sur le devenir de certains processus pathologiques.

Nous ne nous arrêterons que brièvement aux méthodes de la première catégorie qui pour ce travail n'ont qu'un intérêt documentaire mais que nous jugeons utile de mentionner en passant, d'abord pour être complet et surtout parce que la plus part de ces méthodes sont les bases, les points de départ de toutes les autres.

La réaction fondamentale sur laquelle reposent à quelques exceptions près toutes ces méthodes revient à un phénomène d'oxydation de la bilirubine soit par l'oxygène atmosphérique soit

grâce à un adjuvant approprié facilitant et accélérant l'oxydation ébauchée à l'air libre. — Tout se réduit donc à un phénomène d'oxydation c'est-à-dire à l'appréciation d'une réaction colorée, puisque la bilirubine sous l'influence des oxydants se transforme facilement en biliverdine, substance d'une couleur verte très prononcée. C'est cette teinte bleu-vert ou vert plus ou moins accusée qu'on cherche à apprécier qu'il s'agisse maintenant de la formation d'anneaux colorés sur un liquide ou un coagulum d'albumine ou bien de la coloration uniformément verte du liquide ayant servi à l'extraction du pigment. —

Enfin d'autres méthodes et les moins nombreuses sont de nature physicochimique ou mettant à profit d'autres réactions de la bilirubine comme par exemple la diazoreaction d'Ehrlich.

Dans le premier groupe il faudra envisager successivement la réaction de Gmêlin, réaction spécifique et classique des pigments biliaires mais inapplicable au sérum, puis les réactions ou méthodes de Von Yaksch, Salkowski, de Grimbert, de Hédénus et enfin celle de Hayem.

La réaction de Gmêlin.

La réaction de Gmêlin réaction spécifique des pigments biliaires en solution simple est des plus faciles et des plus simples dans son application. Le liquide renfermant les pigments est versé dans un verre à pied. A l'aide d'une pipette on porte au fond du verre une certaine quantité d'acide nitrique-nitreux en évitant soigneusement un mélange des deux couches liquides.

Sur la ligne de séparation on ne tardera pas de remarquer l'apparition d'anneaux colorés dans la succession suivante: vert bleu-pourpre et jaune. Au bout d'un certain temps ces anneaux fusionnent en un seul anneau à coloration verte très nette et caractéristique de la bilirubine.

Cette méthode est parfaite aussi longtemps qu'il s'agit de solutions simples, mais quand on en vient à des liquides à composition aussi hétéroclite que peuvent l'être l'urine et le sérum

sanguin on concevra les nombreuses causes d'erreurs imputables à leur nombres de composants. Malgré tout cette épreuve est encore couramment pratiquée sur l'urine mais pour se mettre à l'abri de nombreuses erreurs possibles il faut avoir soin de la filtrer et le cas échéant la contrôler par la réaction de Grimberty comme le préconisent Fiessinger et Walter.

Sur le sérum sanguin l'acide nitrique nitreux ne produit d'abord qu'une coagulation et une coloration jaune du caillot. Mais quand la réaction est faite dans un tube assez étroit on peut remarquer la formation d'un ou plusieurs anneaux colorés suivant la richesse du sérum en pigment. Cette particularité a été mise à profit pour l'élaboration d'une méthode de dosage des pigments biliaires dans le sérum et qui s'appuie étroitement sur le phénomène dont il vient d'être question.

La réaction de von Yaksch.

C'est un procédé simple mais peu précis. Le sérum à examiner est filtré sur amiante et coagulé à 78—80 dans une éprouvette étroite. Le sérum ne renfermant pas de bilirubine est lactescent est coloré en jaune clair. Au contraire s'il en renferme il prend une teinte verdâtre. Chauffé de nouveau à 50—60 le sérum suivant la quantité de bilirubine qu'il renferme prend une teinte verte de plus en plus prononcée.

La réaction de Salkowski.

On commence par augmenter l'alcalinité du sérum en y ajoutant du carbonate de soude. Puis goutte à goutte on y porte une solution de chlorure de calcium au dixième et on filtre. Le filtrat est lavé sur le filtre et repris par de l'alcool auquel on a ajouté de l'acide chlorhydrique. La liqueur incolore bleuit par le chauffage si elle renferme de la bilirubine.

L'acide nitrique donne avec cette solution alcoolique acidulée la réaction de Gméliu.

La réaction de Grimberty.

A 10 cc. de sérum on ajoute 5 cc. d'une solution de chlorure de baryum à 10%. On filtre et on lave abondamment jusqu'à ce que l'eau de lavage soit bien incolore. Puis le filtre est percé et on entraîne le précipité formé de phosphate-carbonate et bilirubinate de baryte par 5 cc. d'alcool à 90° renfermant 5 % d'acide chlorhydrique. L'éprouvette dans laquelle on a entraîné le précipité est portée pendant une minute au bain-marie bouillant. Le liquide se colore en vert bleuâtre si le sérum renferme de la bilirubine.

Quand la quantité d'acide chlorhydrique employée a été insuffisante pour une réduction complète des pigments renfermés dans la solution il n'y a production que d'une teinte brunâtre, qu'on fait virer au vert en y ajoutant deux gouttes d'eau oxygénée et en portant le tout quelques instants encore au bain marie si tout de fois il s'agissait bien de bilirubine incomplètement oxydée.

L'opération peut être beaucoup simplifiée quand on dispose d'une centrifugeuse; le précipité sera repris et lavé en le délayant plusieurs fois dans l'eau distillée et en centrifugeant.

La réaction de Hédénus.

Elle se rapproche de la précédente. A 2—4 cc. de sérum on ajoute 15 à 20 cc. d'alcool, on filtre et au filtrat on ajoute goutte à goutte de l'acide chlorhydrique à 20 %. Il y aura apparition d'une teinte plus ou moins verdâtre. D'après Hammersten la réaction limite correspondrait à peu près à un taux de 1/50000 de bilirubine.

La réaction de Hayem.

C'est une modification et adaptation de la réaction de Gmelin. Dans un tube cylindrique de faible diamètre on dispose successivement de l'acide nitrique-nitreux et du sérum. On ob-

serve un coagulum montant lentement dans le tube, coagulum d'abord entièrement blanc qui montre bientôt à sa base une zone teintée en jaune gagnant peu à peu tout le coagulum. Quand le sérum renferme de la bilirubine on note à la séparation de la zone blanche et de la zone jaune l'existence d'un anneau, d'un liséré bleu-verdâtre et ce liséré est d'autant plus net que le sérum examiné est plus riche en pigments biliaires. Cet anneau suit un mouvement ascensionnel précédant toujours la couche jaune et s'évanouissant quand la teinte jaune aura envahi tout le coagulum.

Quelle est la valeur et la signification de ce liséré bleu? D'abord est il propre aux sérums riches en pigments et ensuite n'est il pas incriminable à d'autres substances que la bilirubine. Les recherches de Gilbert et Posternack répondent par la négative. Ces auteurs ont étudié et observé le devenir de cet anneau bleu par des dilutions progressives de sérums apparemment ictériques de même que l'effet du réactif spécifique, l'acide nitrique nitreux sur les composants isolés du sérum, qui a priori seraient susceptibles de donner une réaction colorée quelconque.

Les sérums provenant de sujets fortement ictériques présentent un liséré très net qui diminue d'intensité et finit par s'évanouir par des diluions progressives avec du sérum artificiel, lequel à l'état pur ne présente à aucun moment une réaction colorée quelconque avec l'acide nitrique nitreux. Au contraire quand on ajoute à ce sérum artificiel des quantités croissantes de bilirubine on assiste à l'apparition de ce liséré d'autant plus net, que la quantité de pigment ajoutée a été plus grande. Pour des concentrations très fortes cet anneau se double d'un deuxième voire d'un troisième anneau de teinte différente, phénomène qui est à rapprocher étroitement de la réaction de Gmelin. Gilbert et Posternack donnent pour des taux décroissant de bilirubine la succession de teintes suivantes:

pour une concentration supérieure à $1/3\ 500$ succession d'anneaux bleu, vert violet et rose;

de $1/3\ 500$ à $1/7\ 000$ les anneaux rose et violet disparaissent de $1/7\ 000$ à $1/11000$ seul persiste l'anneau bleu-verdâtre qui représente la réaction de Hayem proprement dite.

De $1/11\ 000$ à $1/40\ 000$ l'anneau va en s'effaçant et est à peine perceptible pour une concentration de $1/40\ 000$; il n'est plus perceptible pour des taux inférieurs.

Donc la disparition de la réaction de Hayem sur un sérum ictérique qu'on dilue progressivement et son apparition sur un sérum artificiel auquel on ajoute des quantités croissantes de bilirubine prouvent amplement que le phénomène est imputable à la présence de la bilirubine.

Restait à éliminer l'action possible du réactif nitrique-nitreux sur les différents composants du sang.

L'albumine par l'acide chlorhydrique se teint en bleu. Supposant la formation d'acide chlorhydrique à partir de l'acide azotique et du chlorure de sodium du sérum on pourrait conclure à un phénomène de cet ordre. Mais l'expérience prouve que le sérum artificiel qui renferme autant si ce n'est plus de chlorure de sodium que le sérum normal ne présente jamais de liséré.

Quand il s'agit d'hémoglobine il ne se forme qu'un liséré brunâtre entièrement différent du liséré bleu produit par la bilirubine.

L'indican d'existence douteuse dans le sérum ne produit rien de comparable à la réaction de Hayem même quand on l'ajoute en quantités notables au sang, ou au sérum et qu'on fait agir sur lui l'acide nitrique-nitreux.

L'urobiline n'existe dans le sang qu'à l'état de traces et si on ajoute au sérum une forte dose d'urobiline on ne détermine que la production d'un liséré rouge-brunâtre n'ayant rien de commun avec l'anneau bleu de la réaction de Hayem.

Quant à la lutéine la question devient plus complexe, car effectivement avec l'acide nitrique nitreux elle donne lieu à l'apparition d'un liséré bleu. Mais si la lutéine existe en petites quantités dans le sérum des oiseaux et du boeuf dans le sérum de l'homme et du cheval ses bandes caractéristiques résistant à des dilutions formidables ne sont guère perceptibles.

Gilbert Herrscher et Posternack opérant sur des sérums d'oiseaux remarquent que par des dilutions progressives on arrive rapidement à faire disparaître l'anneau bleu alors que les bandes d'absorption de la lutéine résistent à des dilutions inouïes. Or ces bandes ne sont pas perceptibles dans le sérum humain et si on a voulu les voir dans le sérum du cheval le taux de lutéine est pratiquement incapable de produire le liséré bleu.

Quant aux méthodes cholimétriques il faut retenir principalement la méthode physicochimique de Stadelmann et les méthodes chimiques de Jolles — Fouchet — Gilbert — Herrscher — et Posternack enfin celle de Hijmans van den Bergh qui est la plus récente en date.

Méthode de Stadelmann.

Le procédé consiste en une précipitation et une pesée directe de la bilirubine.

Le sérum est traité par du lait de chaux et la bilirubine précipite sous forme de bilirubinate de chaux. Le précipité est lavé, séché puis additionné d'un peu d'acide chlorhydrique tout en laissant subsister une légère alcalinité. Les phosphates sont éliminés par un nouveau lavage puis on dessèche et on pulvérise. Le tout est traité par du chloroforme, qui sera distillé par la suite. Le résidu est repris plusieurs fois par l'éther et il reste finalement des cristaux de bilirubine, qui seront pesés.

Cette méthode excellente en théorie est difficilement applicable au sérum du fait de la grande affinité du pigment pour les albumines, dont on arrive pas toujours à bien les séparer d'où

cause d'erreur d'autant plus sensible qu'on opère sur des petites quantités de sérum.

Méthode de A. Jolles.

Elle base sur une oxydation ménagée de la bilirubine par l'iode en solution alcoolique la transformant en biliverdine.

D'après la formule:



508 iode correspondant à 527 de bilirubine c'est-à-dire qu'un cc. de la solution alcoolique d'iode centinormale correspondant à un mmgr., 43 de bilirubine.

La fin de la réaction se traduit par l'apparition d'une coloration verte, des bandes spectroscopiques de la biliverdine enfin par la constance de la teneur en iode.

Le calcul de la différence de la quantité d'iode ajoutée et de celle qui se trouve en excès permet de déterminer facilement la quantité de bilirubine renfermée dans le sérum.

Méthode de Fouchet.

La bilirubine est transformée en biliverdine par oxydation par l'ensemble trichloracétique-perchlorure de fer. L'acide trichloracétique opérerait seule cette transformation mais elle atteint son maximum d'intensité par l'emploi de l'adjuvant oxydant perchlorure de fer.

Il se produit une précipitation de l'albumine du sérum et sur cette albumine se fixe la bilirubine qui sera oxydée. Ce précipité coloré sera comparé à des teintes étalons correspondant chacune à un taux donné de bilirubine.

Le matériel nécessaire à ce dosage se réduit à peu de choses: deux petits godets en porcelaine de 4 cm. de diamètre- deux pipettes graduées au 1/10 de cc.- deux baguettes en verre enfin une échelle colorimétrique que l'on trouve dans le commerce. Le réactif proprement dit sera de composition suivante:

acide trichloracétique	5 gr.
eau distillée	20 cc.
perchlorure de fer officinal	3 cc.

Le dosage sera effectué de la façon suivante; dans un godet on mélange 0,3 cc. de sérum qu'on a laissé reposer suffisamment longtemps puis 0,3 cc. de réactif. Un précipité se forme aussitôt. On divise les grumeaux à l'aide d'une des baguettes en verre et on laisse reposer le tout durant 20 à 30 minutes, puis on procédera à la comparaison avec l'échelle colorimétrique.

Le procédé est très simple, même trop pour ne pas être exposé à de notables erreurs d'appréciation. D'abord les valeurs données vont directement de cinq en cinq millièmes et ensuite il est parfois difficile de rapporter une teinte donnée à la teinte étalon, notamment pour le sérum du cheval où par un grand nombre de dosage nous avons pu constater que les teintes étalons peut être très exactes en ce qui concerne le sérum humain ne correspondaient pas tout à fait aux colorations que présentaient le précipité. Le seul point de repère exact reste l'intensité de la teinte qui permet encore un dosage relativement précis.

Méthode Gilbert Herrscher et Posternack.

Ce procédé de cholimétrie est une adaption de la réaction de Hayem et base essentiellement sur l'appréciation de ce que ces auteurs appellent la réaction limite c'est-à-dire le dernier degré de visibilité du liséré bleu sur la séparation du coagulum jaune et blanc du sérum soumis à l'action de l'acide nitrique nitreux. Cette réaction limite a été arrêtée par des recherches minutieuses pour un taux de 1/40 000 de bilirubine dans le sérum en opérant avec un réactif nitrique nitreux de composition strictement définie.

Par des dilutions progressives d'un sérum donnant d'emblée une réaction de Hayem positive avec un sérum artificiel pur — on arrive fatalement un moment donné à la réaction limitée. Fort

de la connaissance de la valeur de la dilution et de l'équivalence de la réaction limite il sera facile de trouver par calcul la concentration en bilirubine du sérum dont on est parti.

Voici d'ailleurs une description sommaire des réactifs, de l'instrumentation et de la technique que préconisent Gilbert Herrscher et Posternack.

Les réactifs sont au nombre de deux, le sérum artificiel pour faire les dilutions et le réactif nitrique nitreux servant à réaliser la réaction proprement dite.

A une quantité donnée de blanc d'oeuf frais on ajoute une quantité égale de chlorure de sodium à 15 pour mille. Le tout est battu entièrement en neige et porté dans une grande éprouvette qu'on conservera à l'abri de la poussière. Au bout de 24 heures une certaine quantité de sérum pur et limpide se sera déposée et qu'on soutire par décantation. A ce sérum artificiel on ajoute de la soude caustique à raison de 0 gr., 5 pour cent. Il arrive parfois que le sérum se gélifie par suite de cette alcalinisation par apport de soude caustique, mais au bout de quelques jours au plus tard le sérum recouvre toute sa fluidité. Finalement en vue de sa conservation on l'additionne d'un peu de camphre qui le préserve de toute alteration du moins pendant un certain temps. On évitera d'employer à cette fin le thymol qui avec l'acide nitrique donne une réaction colorée bleue et ne répondrait nullement au but visé par cette méthode.

Quant au réactif nitrique nitreux il consistera dans le mélange suivant:

acide nitrique pur à 36. Baumé.	200 cc.
eau distillée	100 cc.
nitrate de soude	0 gr., 06

Le réactif sera conservé à l'abri de l'air dans un flacon bouché hermétiquement.

L'instrumentation de son côté n'est guère compliquée. Gilbert Herrscher et Posternack ont mis au point un coffret à réac-

tifs qui en dehors des flacons pour les réacifs proprement dits renferme un certain nombre de tubes cylindriques rigoureusement calibrés accusant 10 mm. de diamètre intérieur. — Deux supports constitués par des lames de verre percées chacune de six trous. — Des agitateurs et enfin trois pipettes. Deux pipettes graduées exactement au vingtième de centimètre cube destinée l'une à la mesure du sérum artificiel, l'autre à celle du sérum à examiner. La troisième présente une longue effilure et est graduée au quart de cc. Elle servira à porter le réactif sous la couche de sérum.

Le manuel opératoire est très simple. Six tubes cylindriques de 10 m/m de diamètre intérieur sont repartis sur un des supports en verre ou tout autre support appropriés. Dans chacun des tubes on porte 1/2 cc. de sérum artificiel, puis en allant toujours dans le même sens par exemple de gauche à droite on porte dans le premier tube 1/20 de cc. de sérum à examiner — dans le deuxième tube 2/20 de cc. dans le troisième 3/20 de cc. et ainsi de suite. On effectue le mélange à l'aide d'un des agitateurs et sous cette couche de sérum on porte avec la pipette effilée un quart de ce réactif nitrique nitreux.

Au bout d'un certain temps 20 à 30 minutes en général on peut procéder à l'examen. Pour cela on prend le support en main et on tourne le dos à la source lumineuse, en l'occurrence la fenêtre et on regarde les tubes sous un angle de 45 degrés.

Il faut observer toujours et autant que possible à la lumière du jour sans s'exposer cependant aux radiations solaires directes car la lumière artificielle ne donne que des déceptions et il nous est arrivé de constater d'importantes différences pour un même échantillon, voire un même tube suivant qu'on l'examinait à la lumière du jour ou à l'éclairage électrique d'intensité variable. Même à la lumière du jour, le soir au moment du coucher du soleil ou par temps couvert certains jours d'hiver, l'examen devient déjà bien hésitant. La question d'uniformité de l'éclairage

est de la plus haute importance et sous ce point de vue il est absolument nécessaire de se placer toujours dans les mêmes et meilleures conditions.

Quant à l'appréciation même du taux de la bilirubine renfermée dans l'échantillon envisagé elle se fait par calcul d'après la formule suivante:

$$X = \frac{10+a}{a} \times \frac{1}{40000}$$

Si dans les six premiers tubes on ne peut constater une réaction de Hayem positive ou même de réaction limite au sens des auteurs de cette méthode, on passe à des concentrations supérieures c'est-à-dire qu'au lieu de mettre dans le premier tube 1/10 de cc. de sérum à examiner on peut par exemple y porter d'emblée 4/20 de cc. dans le second 5/20 de cc. et ainsi de suite.

Si, au contraire la réaction de Hayem est déjà positive dans le premier tube on procédera à de plus fortes dilutions. Ainsi dans le premier tube on mettra 15/20 de cc. de sérum artificiel et dans le second et les suivants 10/20 de cc. Ou bien on pourra aller jusqu'à mettre, s'il le faut, dans les trois premiers tubes, respectivement 20/20 — 15/20 — 10/20 de sérum artificiel en ajoutant à chacun seulement 1/20 de sérum à examiner. Pour calculer maintenant la concentration en bilirubine il suffira de remplacer dans l'équation le chiffre 10 respectivement par les chiffres 15 et 20.

D'ailleurs pour éviter tout long calcul les auteurs ont établi le tableau qui est reproduit ci-dessous exprimant en première colonne le numéro d'ordre des tubes correspondant au nombre de cc. qu'on ajoute au tube et en deuxième colonne la concentration absolue par comparaison à la concentration X. et enfin en troisième colonne exprimée par une fraction, une valeur très approximative de cette concentration.

Nombre de vingtième de cc de serum mis dans le tube	Concentration relative de la bilirubine	Concentration absolue de la bilirubine
0,25	41,0	1/975
0,375	27,1	1/1445
0,50	21,0	1/1900
0,75	14,1	1/2800
1	11,0	1/3600
2	6,0	1/6700
3	4,3	1/9200
4	3,5	1/11400
5	3,0	1/13300
6	2,7	1/15000
7	2,4	1/16500
8	2,25	1/17800
9	2,11	1/18900
10	2	1/20000
12	1,83	1/21800
14	1,71	1/23300
16	1,62	1/24600
18	1,55	1/25700
20	1,50	1/26700
25	1,40	1/28600
30	1,33	1/30000
35	1,29	1/31100
40	1,25	1/32000
60	1,17	1/34300

La méthode de Gilbert Herrscher et Posternack est une méthode excellente et si ses résultats diffèrent énormément de ceux obtenus par des méthodes plus raffinées quant à l'instrumentation et de la technique comme par exemple celle de Hijmans van den Bergh, néanmoins ils restent constants et donnent une image précise.

Méthode de Hijmans van den Bergh.

C'est le procédé le plus récent en date; il est plus scientifique que la méthode précédente à laquelle cet auteur reproche une

certaine imprécision du fait de l'importance accordée au facteur personnel dans l'appréciation de la réaction limite, et des erreurs possibles du fait de la présence dans le sérum (d'après Hijmans van den Bergh) de la lutéine susceptible de donner une réaction colorée gênante.

Aussi s'adresse-t-il à la réaction diazoïque d'Ehrlich donnant une coloration rouge. La réaction sera comparée colorimétriquement à une solution étalon de sulfate de cobalt à 2 gr., 16 % et qui équivaldrait à une concentration de 1/200 00. La solution de diazonium sera préparée extemporennement par le mélange des deux solutions suivantes:

Sol A. acide sulfanilique	1 gr.
eau distillée	1000 gr.
acide chlorhydrique	5 à 15 cc.
Sol. B. nitrite de soude	0 gr., 5
eau distillée	100 gr.

Pour l'emploi on mélange 0 cc., 3 de la solution B à 10 cc. de la solution A.

La solution colorimétrique étalon sera de composition suivante:

eau distillée	100 gr.
sulfate de cobalt deshydraté	2 gr., 16

Dans une des cuvettes du colorimètre on porte le liquide étalon. Puis on mélange un cc. de sérum à examiner à 2 cc. d'alcool à 96 il se forme un précipité. On centrifuge fortement pour obtenir un liquide limpide dont on prélève 2 cc. qui seront portés dans l'autre cuvette du colorimètre et on leur ajoute 1/4 de cc. du réactif. S'il se produisait un trouble on ajoutera encore 0,5 cc. d'alcool. On attend quelques instants et on pourra procéder à la lecture.

Le calcul du taux de la bilirubine se fait de la façon suivante. Le mélange de 2 cc. d'alcool à 1 cc. de sérum donnerait théoriquement 21/7 comme volume total, mais qui en réalité se trouve

ramené à 20/7 par suite de la rétraction du précipité. Le volume de ce précipité une fois privé de tout sérum est si minime qu'on peut considérer la quantité de bilirubine contenue dans un cc. de sérum repartie dans les 20/7 de cc. et du fait elle serait diluée 20/7 de fois. Comme on y ajoute 1/4 de cc. de réactif et 0,5 cc. d'alcool la solution est de nouveau étendue de 2 cc. à 2 cc. 3/4 ce qui équivaut à une dilution de 11/8. La dilution totale est donc amenée à :

$$\frac{20}{7} \times \frac{2^{3/4}}{2} = \frac{20}{7} \times \frac{11}{8} = \frac{55}{14} = 4$$

on multipliera le chiffre obtenu au colorimètre par 4 pour connaître le taux de la bilirubine.

Hijmans van den Bergh appelle unité, la dilution de 1/200 000 et dire qu'un sérum titre n unités signifie qu'il renferme n/200 000 de bilirubine.

Pour l'homme la teneur moyenne de son sérum en bilirubine serait de 0,2 à 0,6 unités c'est-à-dire de 1/100 000.

Dans certains cas il est même inutile de précipiter les albumines par l'alcool et la réaction se fait par addition du réactif au sérum. L'auteur appelle cette réaction spontanée la réaction directe par opposition à la précédente qui constitue la réaction indirecte.

Pour réaliser la réaction directe on ajoute à 0,5 cc. de sérum 2 cc., d'eau plus 0,5 de réactif. On a donc une dilution de 6 fois. Enfin si la réaction tardait à se produire on ajoute encore 2 cc. d'alcool ce qui équivaut à une dilution au dixième.

III. Applications.

Sujets normaux.

Avant d'interroger directement des sérums de sujets malades présentant une coloration ictérique des muqueuses, il nous a paru intéressant d'essayer de fixer par des recherches dans la littérature comme par quelques dosages personnels un taux moyen de la bilirubinémie physiologique chez des sujets parfaitement sains ou étant atteints d'affections de peu de gravité et peu susceptibles d'influencer en quoi que ce soit l'état de santé général. Ces chiffres moyens fournirent un terme de comparaison pour le taux de bilirubine des sérums pathologiques et permettront ainsi d'exprimer positivement l'intensité du processus morbide du point de vue de la cholémie pigmentaire pathologique.

La littérature est à peu près muette en ce qui concerne une valeur quelconque de la cholémie chez les animaux domestiques et le cheval en particulier. Gilbert Herrscher et Posternack ne font que citer en passant quelques chiffres moyens pour les différentes espèces et assignent entre autre au sérum normal du cheval un taux moyen de $1/7850$ de bilirubine.

Cependant récemment un auteur suisse a publié une série d'analyses complètes de sang et de sérum de cheval portant sur tous ses constituants et entre autre également sur la bilirubine. Ce sont les seuls chiffres précis reposant sur un certain nombre de dosages que nous ayons pu trouver.

Ainsi cet auteur trouve comme chiffre moyen de la bilirubinémie physiologique 18 mmgr., 3 de bilirubine pour 100 cc. de sérum, ce qui exprimé en fraction équivaut à peu près à un taux de $1/5400$ de bilirubine. Donc un chiffre bien plus élevé que celui

donné par Gilbert Herrscher et Posternack. Voici d'ailleurs l'exposé sommaire des dosages opérés par Krupski.

1.	hongre . . .	alezan . . .	7 ans . . .	12,5 mmgr.
2.	hongre . . .	aubère . . .	6 " . . .	17,5 "
3.	jument . . .	bai . . .	6 " . . .	12,5 "
4.	jument . . .	bai . . .	" . . .	21,6 "
5.	jument . . .	aubère . . .	6 " . . .	15,5 "
6.	hongre . . .	bai . . .	5 " . . .	25 "
7.	jument . . .	bai . . .	6 " . . .	25 "
8.	hongre . . .	alezan . . .	7 " . . .	12,5 "
9.	" . . .	" . . .	" . . .	25 "
10.	jument . . .	bai . . .	10 " . . .	18,7 "
Moyenne . . .				18,3 mmgr.

Les chiffres s'entendent par mmgr. de bilirubine par 100 cc. de sérum.

Ces dosages portent soit disant sur des sujets sains cependant nous faisons remarques que le cheval No. 6 était atteint de catarrhe respiratoire, qui d'une façon très indirecte pourrait expliquer ce taux élevé de 25 mmgr. de bilirubine.

Le cheval No. 7 avait une fracture dont la nature ne se trouve pas précisée. Comme il ressort d'un chapitre précédent un extravasat sanguin une hémorragie interne peut déterminer par la décomposition du pigment sanguin une certaine augmentation de la bilirubinémie physiologique. On est donc en droit de se demander si dans ce cas il ne s'agissait pas d'un accident identique où la fracture aurait déterminé un important épanchement sanguin influant directement sur la valeur de la bilirubinémie ou encore s'il n'y avait pas une complication suppurative qui a provoqué une infection générale.

Quant au cheval No. 9 le cas manque de précisions. Bref la moyenne obtenue par Krupski 18, 3 mmgr. pour 100 cc. de sérum et donc bien supérieure aux valeurs données par Gilbert

Herrscher et Posternack et nous paraît même excessive en raison des possibilités d'erreurs que nous venons d'exposer.

De notre côté nous avons interrogé un certain nombre d'échantillons de sérums provenant tous de sujets sains ou atteints d'affections insignifiantes.

Le tableau suivant va resumer ces recherches et comportera le numéro d'ordre, le signalement sommaire du sujet, sa maladie s'il y a lieu, l'état des muqueuses oculaires et buccales, la date de la prise de sang, la résistance globulaire la teinte du sérum après décantation enfin le taux de la bilirubine déterminé au moyen de dosage par la méthode de Fouchet contrôlée par la méthode de Gilbert Herrscher et Posternack pour laquelle nous donnons les valeurs exprimées en fraction et en mmgr. de bilirubine par 100 cc. de sérum.

Comme il ressort de ce tableau les sujets examinés étaient atteints pour la plus part d'affections chroniques de l'appareil locomoteur, à la rigueur de quelques plaies insignifiantes et dans deux cas de stomatite et d'angine de peu de gravité.

L'examen de la muqueuse oculaire comme de la muqueuse buccale s'est avérée toujours très normale, montrant tantôt une coloration pâle, tantôt une coloration plus vive suivant le tempérament sanguin et l'état d'entretien du sujet.

Les prises de sang ont été effectuées à l'aide de seringues en verre munies de fortes aiguilles. Le sang porté dans des éprouvettes fut mis au repos à l'obscurité ou du moins en un endroit sombre pour mettre le sérum à l'abri de tout altération par les radiations lumineuses.

Parallèlement à la prise de sang nous faisons l'épreuve de la résistance globulaire ici bien moins importante que pour l'examen de sang pathologique, où elle nous parut intéressante pour la détermination du processus originel de la bilirubinémie. Comme il a été rapporté bien souvent le laquage n'apparaît pour les globules rouges du sang du cheval qu'à des taux inférieurs à 5 pour

mille de chlorure de sodium et les variations oscillent peu autour de ce taux.

Quant à la teinte du sérum, d'une façon très générale on peut dire que l'intensité de sa coloration est proportionnelle à son taux de bilirubine. Plus la bilirubine sera abondante plus le sérum sera coloré. Cependant le cheval No. 16 pour un taux très normal de bilirubine 1/15 000 et 1/11 400 montra un sérum riche en couleur jaune. Ce fut une jaune or tirant un peu sur le cuivré et on peut même se demander si le cas n'était pas imputable à une légère hémolyse. Il nous a été impossible de procéder à une vérification.

Les taux de bilirubine furent établis d'abord par la méthode de Fouchet, qui pour rapide et simple qu'elle est, reste assez imprécise permettant encore de trop fortes variations dans les valeurs trouvées qui vont de cinq millièmes en cinq millièmes. Cette méthode fut contrôlée par des dosages comparatifs par le procédé Gilbert Herscher et Posternack, qui se révèle déjà plus précis et scientifique bien qu'il comporte encore quelques difficultés et imprécisions. Nous donnons ici les résultats obtenus exprimés à la fois en fraction et en milligrammes par 100 cc. de sérum pour permettre une comparaison approximative avec les chiffres donnés par Krupski.

Nous obtenons ainsi pour des sujets sains et normaux une moyenne de bilirubinémie physiologique de 1/13 750 d'après le procédé Fouchet et de 1/11 600 d'après le procédé Gilbert Herscher et Posternack, ce dernier chiffre équivaut à une concentration de 8,35 mmgr. de bilirubine par 100 cc. de sérum.

On est donc loin des valeurs données par Krupski, qui, s'il a choisi des sujets peu malades pour l'obtention de ces moyennes s'expose cependant à des possibilités de réactions insoupçonnées et que nous avons signalées susceptibles de fausser en une certaine mesure ses calculs. D'ailleurs quand on retire de son compte les chiffres qui nous paraissaient très anormaux on voit la mo-

N ^o	Noms	Signalement			Maladies	Muqueuses
		S	A	Robe		
1	Clarinette	J	16	bai-chatain	Effort du perforé-perforant A. G.	Normales-m occ légèrement rosée
2	Danton	H	4	alezan-chatain	Phthiriasé	Normales-m occ un peu rosée
3	Hongris P. S.	H	7	alezan-clair	Néant	Normales
4	La nuit	J	6	noir		Jaune clair
5	Bellefille	J	6	alezan	Stomatite	Normales-m occ un peu rosée
6	Briscard	H	4	alezan	plaie-jarret-gauche	Normales
7	Théa Rose	J	11	bai-chatain	Distension de l'épaule	Normales-m occ rose pâle
8	Usuges	J	9	bai ordinaire	Blessure av. bras gauche	Normales-n occ rosée
9	Sapeur	H	11	—	Tendinite ancienne	Normales-m occ un peu sales
10	Constantin II	H	10	—	Plaie jarret G. face antérieure	Normales-m occ rosée
11	Capucin	H	5	bai-chatain	Ténosinovite A. D.	Normales
12	Nelly	J	8	bai-chatain	Tendinite ancienne	Normales-m occ rosée
13	Peruvéen	H	14	noir	Osteïte phalangienne	Normales
14	Ronsard	H	—	noir	Tendinite ancienne	Normales-m occ un peu pâle
15	Chick-Diale	H	5	bai-chatain	Angine	Normales un peu pâle
16	Mouton	H	9	bai-chatain	Osteïte phalangienne	Normales
17	Voltige	J	8	bai-chatain	Tendinite A. G.	Normales
18	Brown-Tondy	J	6	noir	Kyste à la base du garrot	Normales-m occ un peu sales

Prise de sang	Résistance globulaire	Teinte du sérum	Taux de la bilirubine			Observations
			N. Fouchet	M. Gil. Her. Post		
18. 11. 29	/	jaune clair	$\frac{1}{15000}$	$\frac{1}{15000}$	6,6	
18. 11. 29	/	jaune paille très clair	$\frac{1}{20000}$	$\frac{1}{17800}$	5,05	
22. 11. 29	4,25	jaune	$\frac{1}{15000}$	$\frac{1}{13300}$	7,5	
23. 11. 29	5,25	jaune clair	$\frac{1}{15000}$	$\frac{1}{13300}$	7,5	
23. 11. 29	3,5	jaune paille	$\frac{1}{20000}$	$\frac{1}{15000}$	6,6	
25. 11. 29	5,25	jaune	$\frac{1}{15000}$	$\frac{1}{11400}$	8,7	
25. 11. 29	5,25	jaune un peu clair	$\frac{1}{10000}$	$\frac{1}{11400}$	8,7	
25. 11. 29	/	jaune clair	$\frac{1}{15000}$	$\frac{1}{13300}$	7,5	
28. 11. 29	5,28	jaune	$\frac{1}{10000}$	$\frac{1}{11400}$	8,7	
28. 11. 29	5,28	jaune clair	$\frac{1}{10000}$	$\frac{1}{11400}$	8,7	
29. 11. 29	5,28	jaune clair	$\frac{1}{10000}$	$\frac{1}{11400}$	8,7	
29. 11. 29	5,28	beau jaune	$\frac{1}{10000}$	$\frac{1}{6700}$	13,4	
2. 12. 29	5,28	jaune	$\frac{1}{15000}$	$\frac{1}{11400}$	8,7	
6. 12. 29	5,28	beau jaune	$\frac{1}{10000}$	$\frac{1}{9200}$	10,8	
8. 12. 29	5,28	jaune clair	$\frac{1}{15000}$	$\frac{1}{11400}$	8,7	
10. 12. 29	5,28	jaune clair	$\frac{1}{15000}$	$\frac{1}{11400}$	8,7	
4. 12. 29	4,40	jaune	$\frac{1}{15000}$	$\frac{1}{11400}$	8,7	
7. 12. 29	4,40	jaune clair	$\frac{1}{15000}$	$\frac{1}{11400}$	8,7	
		Moyenne	$\frac{1}{13750}$	$\frac{1}{11600}$	8,35	

ynne tomber déjà à 16,8 mmgr. ou 1/5950 de bilirubine ce qui la rapproche déjà du taux donné par Gilbert Herrscher et Posternack, qui eux non plus rapportent dans quelles conditions ont été effectuées les expériences.

En résumé les chiffres donnés par Krupski, dont nous ignorons le procédé de dosage, sont les plus élevés avec une moyenne de 18,3 mmgr. de bilirubine par 100 cc. de sérum, puis viennent ceux de Gilbert Herrscher Posternack avec 12,5 mmgr. enfin la moyenne que nous avons pu trouver nous même tombe à 8,35 mmgr.

Il ne s'agit nullement d'ouvrir une discussion sur l'exactitude de ces chiffres car toute les méthodes de dosage employées à l'heure actuelle laissant encore trop d'importance au facteur individuel et personnel pour avoir la prétention d'être rigoureusement exacte et essentiellement scientifiques. Ce qu'il faut c'est un terme de comparaison pour les chiffres que vont accuser les échantillons pathologiques et du fait la moyenne donnée par Krupski servira de teste pour les dosages effectués par lui comme nous entendons conserver une moyenne de 8,35 mmgr. pour les dosages opérés de notre côté.

Sujets malades.

Les dosages de Krupski sur des sérums pathologiques portent sur un grand nombre de sujets et les observations sont d'autant plus complètes qu'elles portent sur presque tous les constituants du sang. Il serait fastidieux de vouloir reproduire l'ensemble du protocole dressé par Krupski et nous nous contenterons de donner appareil par appareil les affections qui ont donné lieu à un examen.

Bien entendu il est impossible de dresser une moyenne de la bilirubinémie pathologique par affection, car si on peut assigner à un grand processus morbide une biligénie pigmentaire certaine il est impossible de donner une moyenne quelconque. Tout dé-

pend de l'intensité de l'affection et des phénomènes secondaires qui peuvent l'accompagner.

Tout ce qu'on peut faire c'est tracer une limite entre la bilirubinémie physiologique et pathologique et dire en ce qui concerne la dernière que par sa nature son action son évolution telle affection s'accompagne d'une biligénie pigmentaire plus accusée que telle autre.

Malheureusement dans le sens des recherches qui nous préoccupent Krupski ne fait aucune allusion à l'état et la coloration des muqueuses apparentes chez ses malades.

Mais en raison d'observations générales et de nos recherches personnelles nous nous croyons autorisé de pouvoir affirmer que dès que la bilirubinémie dépasse un taux de 1/11 000 il peut se produire une coloration jaune des muqueuses apparentes, qui va en s'accroissant au fur et à mesure que le taux de la bilirubinémie augmente. Donc à notre sens toute concentration supérieure à 18,3 mmgr. de bilirubine pour 100 cc. de sérum, moyenne arrêtée pour les recherches de Krupski permet à peu près à coup sûr d'affirmer qu'il y eut coloration concommittante des muqueuses et comme second argument nous avons la fréquence relative de l'aspect ictérique des muqueuses dans une affection donnée.

Quant aux recherches même de Krupski elles portent sur un grand nombre de malades et un certain nombre d'affections différentes.

Ce sont les affections du tube digestif qui s'accompagnent du plus fort taux de bilirubinémie. Aussi voit on pour des cas de coliques la concentration en bilirubine varier entre 18,7 et 50 mmgr. pour 100 cc. de sérum. Bien entendu les coliques par volvulus, invagination ou torsion déterminent un arrêt complet de tout le transit intestinal et du fait comportent la plus forte rétention et resorption pigmentaire. Krupski dans ces cas observe jusqu'à 100 mmgr. de bilirubine par 100 cc. de sérum.

En second lieu viennent les affections de l'appareil respiratoire, pneumonie et pleurésie. Les affections des premières voies respiratoires ne semblent pas avoir un rétentissement marqué sur la cholémie pigmentaire. Les valeurs ne varient guère qu'entre 12 et 20 mmgr. par 100 cc. de sérum. Mais à mesure que l'affection gagne vers la cage thoracique et le parenchyme pulmonaire sa gravité augmente et les chiffres concommittants de bilirubinémie s'accroissent pour passer par un maximum de 75 mmgr. dans la pneumonie et ses complications croupales et gangréneuses. La pleurésie, quoiqu'on en pense par moment peut s'accompagner d'une notable bilirubinémie (cf. cas No. 11. — pleurésie exsudative. — 50 mmgr. de bilirubine.)

Par contre dans les affections gourmeuses d'après les résultats de Krupski comme d'après ce que disent beaucoup d'auteurs et ce que nous avons pu constater nous même ne s'accompagnent que rarement d'une coloration jaune des muqueuses; donc n'accusent pas de bilirubinémie notable contrairement à ce qu'on pouvait prévoir en raison du grand pouvoir hémolytique du streptocoque gourmeux.

Les affections du système nerveux ne montrent pas de bilirubinémie marquée. De même pour les affections du rein et de la vessie à moins qu'elles ne dégénèrent en infection générale.

Pour les affections du sang c'est l'anémie infectieuse, la typhoanémie qui donnent de chiffres significatifs. Là, la bilirubine peut atteindre jusqu'à 75 mmgr. C'est d'ailleurs une constatation qu'il nous a été donné de faire plusieurs fois que de voir sur des chevaux atteints de cette affection les muqueuses primitivement très pâles devenir subitement fortement ictériques dans les derniers jours précédant la mort des malades.

Krupski cite également deux cas d'hémorragie interne. Une première fois il s'agit d'une hémorragie intraperitonéale à la suite d'une rupture de la rate entraînant une cholémie pigmentaire de 100 mmgr. par 100 cc. de sérum. Le deuxième cas a rap-

port à une hémorragie intermusculaire à la suite d'une fracture de l'angle de la hanche.

Quant aux autres affections s'accompagnant de fortes bilirubinémies il faut y chercher un processus d'autointoxication, comme c'est le cas de la fourbure et de l'hémoglobinurie, que Krupski cite avec des taux de 25 à 27 mmgr. de bilirubine, ou encore l'aboutissant d'une infection générale se greffant sur une infection localisée telle que funiculite et nécrose des tendons.

En résumé des recherches de Krupski résulte donc que les affections intestinales graves, la pneumonie, la pleurésie, les affections du foie et certaines maladies du sang, affections qui d'habitude s'accompagnent d'une notable coloration ictérique des muqueuses se doublent d'une forte cholémie pigmentaire tendant à expliquer entièrement la coloration anormale des muqueuses.

Personnellement nous avons procédé à la recherche et au dosage de la bilirubine dans un certain nombre de sérums pathologiques où nos malades présentaient des muqueuses fortement teintées en jaune et certains même une muqueuse oculaire couleur capucine soulignant ainsi toute la gravité de l'affection.

Comme il ressort du tableau No. 2 et si on veut tenir compte des valeurs moyennes de bilirubine servant de terme de comparaison, les résultats que nous obtenons se rapprochent beaucoup de ceux de Krupski.

Pour les affections intestinales les observations se limitent à quatre cas, deux cas de coliques d'indigestion suivis d'une légère augmentation de la cholémie pigmentaire. L'écart est plus marqué pour les deux cas d'entérite chroniques dont l'un accuse un taux de $1/6\ 700$ c'est-à-dire 13,4 mmgr. de bilirubine.

Les affections de l'appareil respiratoire sur lesquelles ont porté le plus grand nombre des recherches s'avèrent de nouveau très capables de déterminer une cholémie pigmentaire très inten-

se s'extériorisant par une coloration jaune très marquée des muqueuses. Pour les engouements pulmonaires les chiffres vont de 1/6700 à 1/3600 (13,4 à 27 mmgr. de bilirubine par 100 cc. de sérum).

pour les pneumonies également ce taux oscille entre 1/9 200 et 1/4450 (13,4 à 69,2 mmgr.) Quant aux pleuropneumonies les oscillations restent aussi amples 1/9200 à 1/3 600 (10,8 à 27,7 mmgr). Il est à remarquer cependant qu'un certain nombre de ces cas de pneumonie et de pleuropneumonie ont été des complications d'un accès de thyphose.

Enfin dans un cas d'hémoglobinurie moyenne on trouve un taux de 1/9200 (10,8 mmgr.)

Donc d'ores et déjà ces recherches permettent d'avancer que la coloration jaune anormale des muqueuses apparentes dans les affections observées est en relation directe avec le taux de la bilirubine sanguine, substance qui à priori seule peut déterminer cette anomalie.

Une observation suivie de quelques malades nous a permis d'apporter la preuve formelle de cette action présumée de la bilirubine. Ainsi les malades des cas No. 4. — 5. — 2. — 7. — 15. — 25. — ont été revus convalescents ou guéris et les dosages opérés à ce moment se montrent des plus éloquents comme le prouve le tableau No. 3. —

Les muqueuses avaient repris une teinte normale et pour «Bijou» le taux de la bilirubinémie tombe de 1/6700 à 1/11400

	(13,4 à 8,7 mmgr. par 100 cc. sér.)
«Lisette»	1/9200 à 1/16 500
	(10,8 à 6 mmgr. par 100 cc. sér.)
«Banjack-Soesah»	1/6700 à 1/18900
	(13,4 à 5,4)
«Ténébreuse»	1/3600 à 1/11400
	(27 à 8,7 mmgr. par 100 cc. sér.)

«Silver-Schadow»	1/3600 à 1/15000 (27,3 à 6,6 par 100 cc. sér.)
«Altéa»	1/9200 à 1/13300 (10,8 à 7,5 mmgr. par 100 cc. sér.)

Il en résulte donc nettement qu'à la disparition de la coloration jaune des muqueuses correspond une diminution marquée du taux de la bilirubine sanguine qui peut être de 3 à 5 mmgr. et d'avantage par 100 cc. de sérum. On a l'impression d'assister à une véritable débacle de pigments qui fait tomber leur concentration en dessous de la normale, ce qui implique l'idée d'un seuil assez malléable pour la bilirubine de la part de ses émonctoires —

Toujours est-il que la coloration anormale des muqueuses est indiscutablement provoquée par une cholémie pathologique.

En ce qui concerne la couleur du sérum les chiffres de bilirubinémie concommittante ne sont qu'une confirmation de la supposition que cette teinte est en relation directe avec la richesse du sérum en bilirubine.

Il ressort des tableaux précédents qu'un sérum clair et pâle n'accuse qu'un faible taux de bilirubine alors qu'une teinte moyenne, celle des sérums normaux, à quelques exceptions près correspondent à des valeurs de bilirubinémie oscillant peu autour de 1/11400. Par contre les teintes plus foncées allant jusqu'au jaune or foncé semblent l'apanage des sérums riches en pigments biliaires et pouvant doser jusqu'à 1/1800 de bilirubine.

En général pour assigner de vagues limites à cette succession de teintes on peut dire que tout sérum dosant moins de 1/15 000 de bilirubine montre une teinte claire et pâle. Jusqu'à une valeur de 1/11400 de bilirubine le sérum accuse une coloration jaune très nette. Au dessus de ce taux alors que la bilirubinémie devient déjà pathologique, la couleur du sérum fonce de plus en plus pour montrer une belle coloration jaune or quand les valeurs dépassent 1/6700.

Tableau N° 2

N°	Signalement		A	Maladie	Bilirubine	Observations
	Sexe	Robe				
1	J	noir	5	Angine bronchite	25	<u>I. Appareil respiratoire</u>
2	J	alezan	6	Bronchite	12,5	
3	H	alezan	7	Angine gourmeuse	25	
4	H	bai	10	Pneumonie croupale	75	
5	J	noir		Pleurésie sérofibrineuse	50	
				Convalescent de pneumonie		
6	H	noir	4	Bronchepneumonie	12,5	
7	—	—	—	Pneumonie gangréneuse	50	
8	J	bai	8	Pneumonie gangréneuse	50	
9	J	bai		Pharyngite-pneumonie	50	
10	H	bai	5	Pneumonie gangréneuse	75	
11	H	bai cerise	8	Pleuresie exsudative	50	<u>II. Affection intestinales</u>
12	J	noir		Oedème pulmonaire	25	
13	H	alezan	7	Coliques par obstruction	37,5	
14	J	alezan		Coliques	18,7	
15	J	noir	19	Coliques chroniques	50	
16	H	bai		Coliques d'indigestion	12,5	
17	J	noir	10	Colique-Torsion de l'iléon	100	
18	H	bai	6	Coliques-Invagination de jéjunum	100	
19	H	alezan	20	Cystite	25	<u>III. Affection du rein et de la vessie</u>
20	H	bai	5	Calcul de l'urèthre	18,5	
21	H	bai	21	Néphrite chronique	12,5	
22	H	alezan	9	Albuminurie	25	
23	H	alezan	13	Cystite	25	
24	H	alezan	9	Rupture de la rate	100	<u>IV. Affection de la rate</u>

Tableau N° 2^{bis}

N°	Signalement			Maladies	Bilirubine	Observations
	Sexe	Robe	Age			
25		âne		Immobilité	9,3	<u>V. Affection du système nerveux</u>
26	J	alezan	10	Hémorrhagie rachidienne	25	
27	H	noir	10	Immobilité	25	
28	H	bai-brun	8	Paraplégie	37,5	
29	J	bai	9	Anémie infectieuse	25	<u>VI. Maladie du sang</u>
30	H	bai	5	Anémie infectieuse	75	
31	H	gris	5	Anémie infectieuse	50	
32	J	alezan	8	Anémie infectieuse	50	
33	J	bai	7	Anémie infectieuse	50	
34	H	bai	11	Anémie ?	25	
35	H	bai	4	Anémie ? (secondaire)	50	
36	H	bai	6	Anémie - gourme	50	
37	H	noir	4 ¹ / ₂	Funiculite suppurée	12,5	<u>VII. Affections variables</u>
38	H	bai	7	Fracture de l'angle de la Hanche	50	
39	H	bai	5	Tétanos	25	
40	H	bai	8	Tétanos	18,7	
41	J	rouan	7	Tétanos	50	
42	J	gris	7	Nécrose du liga. susp. d. boutet	12,5	
43	J	bai-marron	8	Entérite - hypertrophie du foie	50	
44	H	alezan	6	Hémoglobinurie	37,5	
45	J	alezan	7	Hémoglobinurie	25	
46	J	noir	20	œdème pulmonaire-début	18,7	
47		?		Fourbure	37,5	
48	H	alezan	20	Emphysème	25	
49	J	—	16	Emphysème	25	

N ^o	Noms	Signalement			Maladies	Muqueuses
		Sexe	Age	Robe		
1	Diamant	H.	4	alezan	engouement pulmonaire	légèrement ictériques
2	Bijou	H.	4	alezan	engouement pulmonaire	ictériques
3	Ursule	J.	5	noir	engouement pulmonaire	légèrement ictériques
4	Lisette	J.	4	gris	pneumonie	ictériques prononcées
5	Banjack Soesah	H.	3	bai	pneumonie	ictériques
6	Fou du Prince	H.	—	alezan-chatain	pneumonie	ictériques
7	Ténébreuse	J.	7	gris pommelée	pneumonie	ictériques
8	Voile	J.	4	alezan doré	pneumonie	fortement ictériques
9	Dauphin	H.	4	bai chatain	pneumonie	fortement ictériques
10	Fort Dauphin	H.	4	bai chatain	pneumonie	fortement ictériques
11	Brasure	J.	3	alezan doré	pneumonie	capucines
12	Rosemant	H.	4	alezan-brulé	pneumonie	ictériques
13	?	?	?	?	pneumonie	ictériques
14	Perfectus	H.	2	gris	pleuropneumonie	capucines
15	Silver Shadow	H.	10	bai-chatain	pleuropneumonie	fortement ictériques
16	Argus	H.	4	alezan doré	pleuropneumonie	capucines
17	Pervenche	J.	13	alezan	pleuropneumonie	ictériques
18	Salve	J.	10	gris pommelée	pleuropneumonie	ictériques
19	Sornette	J.	—	bai foncé	coliques	ictériques
20	Sadoc	H.	11	bai ordinaire	coliques	ictériques
21	Orphéon	H.	14	bai foncé	coliques	ictériques
22	?	?	?	?	enterite-chronique	ictériques
23	?	?	?	?	enterite-chronique	ictériques
24	?		20	alezan	hemoglobinurie	jaunâtre
25	Altéa	J.	3	alezan	engouement pulmonaire	ictériques

Prise de sang	Resistance globulaire	Teinte du serum	Taux de la bilirubine		
			M. Fouchet	G. H. P.	mmgr.
26. 11. 29	5,28	beau jaune or	$\frac{1}{5000}$	$\frac{1}{6700}$	13,4
27. 11. 29	5,28	beau jaune	$\frac{1}{10000}$	$\frac{1}{6700}$	13,4
4. 12. 29	4,40	beau jaune or	$\frac{1}{10000}$	$\frac{1}{3600}$	27,3
16. 11. 29	5,28	jaune or	$\frac{1}{10000}$	$\frac{1}{9200}$	10,8
17. 11. 29	4,5	jaune or-foncé	$\frac{1}{5000}$	$\frac{1}{6700}$	13,4
26. 11. 29	6,21	jaune or-foncé	$\frac{1}{10000}$	$\frac{1}{6700}$	13,4
27. 11. 29	5,28	jaune or-foncé	$\frac{1}{3000}$	$\frac{1}{3600}$	27,7
5. 12. 29	4,40	beau jaune	$\frac{1}{5000}$	$\frac{1}{6700}$	13,4
5. 12. 29	4,40	beau jaune (clair)	$\frac{1}{10000}$	$\frac{1}{6700}$	13,4
8. 12. 29	5,28	jaune or-foncé (cuivré)	$\frac{1}{3000}$	$\frac{1}{1700}$	52,4
9. 12. 29	5,28	beau jaune	$\frac{1}{3000}$	$\frac{1}{1450}$	69,2
7. 12. 29	5,28	beau jaune	$\frac{1}{5000}$	$\frac{1}{6700}$	13,4
7. 3. 28	—	jaune or	—	$\frac{1}{6700}$	13,4
13. 11. 29	5,28	jaune ambré	$\frac{1}{10000}$	$\frac{1}{9200}$	10,8
30. 11. 29	5,28	jaune or-foncé	$\frac{1}{5000}$	$\frac{1}{3600}$	27,3
4. 12. 29	5,28	beau jaune	$\frac{1}{10000}$	$\frac{1}{6700}$	13,4
5. 12. 28	—	jaune		$\frac{1}{9200}$	10,8
4. 12. 28	—	jaune or		$\frac{1}{6700}$	13,4
30. 11. 29	4,4	beau jaune	$\frac{1}{5000}$	$\frac{1}{6700}$	13,4
29. 11. 29	5,28	jaune	$\frac{1}{10000}$	$\frac{1}{9200}$	10,8
25. 11. 29	5,28	beau jaune	$\frac{1}{10000}$	$\frac{1}{6700}$	10,8
23. 3. 28	—	beau jaune	—	$\frac{1}{6700}$	10,8
				$\frac{1}{9200}$	10,8
20. 4. 28	—	jaune clair	—	$\frac{1}{9200}$	10,8
21. 11. 29	—	beau jaune	$\frac{1}{10000}$	$\frac{1}{9200}$	10,8

N°	Noms	Signalement			Maladies	Muqueuses
		A	A	Rôle		
4	Lisette	J	4	gris	pneumonie convalescent	ictériques prononcées redevenues normales
5	Banjack-Sæsa	H	3	bai	pneumonie convalescent	ictériques redevenues normales
15	Silver-Schadow	H	10	bai-chatain	pleuropneumonie convalescents	fortements ictériques redevenues normales
7	Ténébreuse	J	5	gris-pommelé	pneumonie convalescent	ictériques redevenues normales
25	Altéa	J	3	alezan	engouement pulmonaire convalescent	ictériques normales redevenues normales
2	Bijou	H	4	alezan	engouement pulmonaire convalescent	ictériques redevenues normales

Prise de sang	Résidence globulaire	Teinte du sérum	Taux de la bilirubine		
			M. Tronchet	Gil. H.	Post
16. 11. 29	6,21	jaune or	$\frac{1}{10000}$	$\frac{1}{9200}$	10,8
1. 12. 29		jaune très clair	$\frac{1}{25000}$	$\frac{1}{16500}$	6
17. 11. 29	4,5	jaune or foncé	$\frac{1}{5000}$	$\frac{1}{6700}$	13,4
1. 12. 29	4,5	jaune très clair	$\frac{1}{20000}$	$\frac{1}{18900}$	5,4
30. 11. 29	5,28	jaune or foncé	$\frac{1}{5000}$	$\frac{1}{3600}$	27,3
			$\frac{1}{20000}$	$\frac{1}{5000}$	6,6
27. 11. 29	6,6	jaune or foncé	$\frac{1}{3000}$	$\frac{1}{3600}$	27
6. 12. 29	5,28	jaune clair	$\frac{1}{15000}$	$\frac{1}{11400}$	8,7
21. 11. 29		beau jaune	$\frac{1}{10000}$	$\frac{1}{9200}$	10,8
3. 12. 29		jaune clair	$\frac{1}{15000}$	$\frac{1}{13300}$	7,5
21. 11. 29	5,28	beau jaune	$\frac{1}{10000}$	$\frac{1}{6700}$	13,4
10. 12. 29	5,28	jaune clair	$\frac{1}{15000}$	$\frac{1}{11400}$	8,7

La résistance globulaire qui fut régulièrement interrogée pour les sujets sains comme les malades ne donne pas d'indications intéressantes dans le sens de la détermination du processus original et ne dénote qu'une grande constance des chiffres trouvés, qui dans des circonstances normales comme pathologiques oscillent peu autour d'une concentration de 5 pour mille de chlorure de sodium avec des extrêmes de 4,25 et 5,50.

IV. Détermination du processus originel de la cholémie pigmentaire pathologique.

Les dosages opérés sur des sérums provenant de malades à muqueuses apparemment ictériques ne laissent plus de doute sur la nature pigmentaire de cette anomalie.

L'hémoglobine libre, qui est un poison pour l'organisme se voit rapidement transformée en bilirubine par un mécanisme, qui en bien des points nous reste encore assez obscur. Ce nouveau pigment, qu'il soit d'origine hépatique ou le résultat d'une transformation extra-hépatique de l'hémoglobine à la suite d'un phénomène d'hémolyse intense portant soit sur le milieu sanguin lui même soit sur un épanchement sanguin, constitue encore un corps dangereux pour l'économie. Quand il est en excès dans le sang celui-ci ne peut plus s'en débarrasser par la voie d'excrétion normale et ce quasi empoisonnement déclenche de la part de l'organisme une réaction de défense, qui consiste en une fixation du pigment sur tous les tissus mais principalement sur ceux de la lignée conjonctive pour tenter à la fois d'abaisser l'excès circulant et le transformer en une certaine mesure en une substance moins nocive et plus facilement éliminable, l'urobiline. Cette urobiline peut-être éliminée par le foie et un peu par le rein qui vis à vis de la bilirubine semble présenter un certain seuil au dessus du quel il la laisse filtrer alors que dans les cas de cholémie peu accusée on ne peut constater qu'une augmentation du taux de l'urobiline, le produit de réduction de la bilirubine, excrétée normalement par la voie urinaire.

Le problème de la biligénie mis a part se pose la question du processus originel. Quelles sont les causes de cette cholémie pigmentaire pathologiques? S'agit-il d'un phénomène de rétention biliaire déterminant un reflux pur et simple des pigments vers la circulation sanguine ou faut-il y voir un phénomène d'hémolyse excessive ou encore une atteinte du foie aboutissant à une hyperproduction pigmentaire déterminant une cholémie que cet organe en tant qu'organe d'excrétion n'arrive plus à régulariser. En d'autres termes comme il s'agit toujours d'un excès de pigment biliaire quelle est la part qui revient dans cette anomalie à une gêne à leur écoulement normal par obstacle sur la voie d'élimination naturelle et quelle est la part qui revient à une surproduction de pigments soit par hémolyse excessive, abstraction faite du lieu de la biligénie, soit par atteinte directe de l'élément noble du foie en tant que cellule élaboratrice.

Les affections intestinales.

Leur intervention peut être multiple et il faudra retracer les grandes lignes de ces affections se résumant en gastro-entérite, coliques et affections parasitaires.

La gastro-entérite s'accompagne assez rarement d'une coloration jaune des muqueuses apparentes, mais si elle persiste tant soit peu ou qu'elle évolue vers la chronicité cette coloration anormale ne tarde pas à apparaître.

Comme il a été dit au cours d'un chapitre précédent l'intestin est capable de resorber la bile éliminée par le foie par la voie du cholédoque dans la lumière intestinale, et non seulement la bilirubine et la biliverdine mais encore son produit de réduction l'urobiline. Or au cours d'une gastro-entérite tout le tractus intestinal s'avère atteint d'une inflammation aigue de sa muqueuse et sous-muqueuse s'accompagnant d'une forte desquamation épithéliale. Toute cette muqueuse à vif, qui désormais n'est plus pro-

tégée par son revêtement cellulaire, congestionnée par l'afflux sanguin est particulièrement favorable à une imprégnation et une résorption consécutive du pigment biliaire incriminé.

Mais pour beaucoup d'auteurs une gastro-entérite prononcée ne va pas sans atteinte concomittante plus ou moins grave du cholédoque. Les substances nocives et principalement les microbes qui déterminent l'entérite finissent par gagner ce gros canal biliaire y déterminant une inflammation ascendante qui peut se propager jusqu'aux plus fins canalicules biliaires. Le foie du cheval se trouvant déjà démuní de vesicule biliaire, le moindre rétrécissement du cholédoque apporte une entrave à l'écoulement de la bile, et cette gêne est d'autant plus accusée que l'inflammation a gagné les canalicules biliaires, dont la tuméfaction des parois et les mucosités qu'elles sécrètent alors sont susceptibles d'opposer une barrière infranchissable à la bile excrétée, qui déviée de son cours normal ne tardera pas de faire irruption dans la circulation générale.

Les microbes créant ainsi tour à tour un catarrhe de l'intestin, du cholédoque et des canalicules biliaires ne s'en tiennent pas là; si à la faveur de circonstances particulières leur virulence triomphe du soit disant pouvoir bactéricide de la bile rien ne les empêchera de continuer leur course ascensionnelle et au catarrhe de la voie d'élimination succédera une hépatite plus ou moins grave par atteinte directe de la cellule du foie. A la lésion primitive s'ajoute la lésion de l'élément noble, qui sous le coup de cette infection peut voir son pouvoir biligénique fortement augmenté. Même quand il n'y a pas atteinte de la voie biliaire et simplement hépatite la polycholie pigmentaire peut être telle que la bile ne se trouve pas éliminée assez rapidement et qu'elle se déverse dans les deux sens, à la fois vers la circulation comme vers la lumière intestinale.

Cette infection microbienne au lieu d'être ascendante par le cholédoque peut au contraire devenir descendante tout en ayant

un même point de départ dans l'intestin. La circulation porte s'avère grand vecteur de microbes. Etant donné les rapports veineux du foie avec l'intestin on s'explique bien qu'à la faveur d'un catarrhe quelconque, d'une blessure, d'une érosion de la muqueuse, d'une aptitude particulière du microbe, celui-ci traverse impunément la barrière que lui oppose le tractus intestinal et soit véhiculé par la voie la plus directe, la veine cave au foie, où si sa virulence et sa masse sont en conséquence il pourra de nouveau déployer son action malfaisante. — Il en résultera une atteinte directe de la cellule hépatique et rien n'empêchera la souche microbienne de se frayer de nouveau un chemin vers l'intestin en suivant la voie biliaire qui de son côté peut être sujette à la même atteinte par une infection cheminant en sens inverse.

Mais point n'est besoin de l'intervention directe des microbes; leurs sécrétions, leurs toxines sont souvent des plus actives. Les toxines sont résorbées par l'intestin et déversées par le sang veineux au contact des cellules nobles du foie, qui par leur situation se trouvent les plus exposées.

Enfin certaines de ces toxines jouissent également d'un pouvoir globulicide, d'une action hémolytique pour les globules rouges. Cette action des toxines peut être indépendante de toute action sur le foie, donc élective pour les globules rouges et nous tombons dans un ictère hémolytique sans atteinte notable du foie.

Les coliques.

Les coliques de leur côté donnent souvent lieu à une bilirubinémie notable se traduisant par une coloration jaune des muqueuses. L'établissement de cette bilirubinémie concomitante ne coïncide pas toujours avec l'apparition des symptômes de coliques. Cependant s'il est des cas où elle apparaît très rapidement, le plus souvent on ne la constate qu'au bout de 24 à 48 heures

alors que tout danger est éliminé et qu'on néglige déjà un examen minutieux des sujets.

C'est dans les cas de volvulus, étranglement ou obstruction complète de l'intestin qu'on constate la bilirubinémie la plus prononcée et la plus nette dans le sérum du malade, comme le prouve les observations de Krupski, qui dans ces cas dose jusqu'à 100 mmgr. de bilirubine par 100 cc. de sérum; mais la coloration jaune des muqueuses, qui cependant est réelle sera difficilement décélable en raison des phénomènes congestifs dont elles deviennent le siège. Tout le transit intestinal se trouve arrêté et pourtant la bile continue à être déversé dans l'intestin où ses pigments s'accumulant imprègnent fortement la muqueuse et finissent par être resorbés avec la plus grande facilité. L'intervention des microbes et des substances toxiques qui s'établira fatalement ne saura que renforcer encore l'état des choses, mais le plus souvent une mort rapide empêchera la bilirubinémie de se montrer dans toute son intensité.

Dans les cas de coliques ordinaires à évolution moins tragique l'apparition de la teinte jaune des muqueuses est plus tardive. Par le ralentissement du transit intestinal ou son arrêt passager une partie de la bile qui continue à affluer dans l'intestin peut se trouver resorbée, mais le rôle le plus important évolue certainement aux toxines qui sont élaborées dans ce milieu stagnant si propice à la pullulation microbienne. Les toxines passent facilement dans la circulation veineuse pour exercer leur action nocive à la fois sur le tissu sanguin comme sur les organes. Les microbes eux-mêmes peuvent traverser cette muqueuse, qui sur le moment ne réagit pas et renforcer sur place l'action de leurs dangereux produits d'élaboration.

Non seulement les microbes sont en cause mais encore les produits de la fermentation et de la putréfaction qui s'établissent. Des toxalbumines, des gaz toxiques comme l'hydrogène sulfuré, l'oxyde de carbone achèvent encore de vicier le sang, qui

par suite de toute absence de mouvement péristaltique ne traverse le système capillaire intestinal qu'à un régime très ralenti se chargeant d'innombrables impuretés s'attaquant à sa propre constitution comme aux organes qu'elles traversent. Ainsi le foie par ses rapports anatomiques est certainement le plus atteint, ne serait-ce que par l'hémoglobine libre issue des phénomènes d'hémolyse que suscite directement ou indirectement cette viciation du milieu sanguin.

Enfin une fois toute manifestation morbide disparue, la muqueuse intestinale reste dans un état de moindre résistance par suite de son séjour au contact du contenu intestinal en putréfaction et en fermentation; sa vitalité s'en ressent et il suffit qu'elle ait été envahie tant soit peu par les microbes pour qu'une entérite s'installe, laquelle contribuera à entretenir l'état de cholémie déterminé par l'atteinte initiale. Donc la première cholémie qui se produit sous l'influence de la resorption de pigments et de substances toxiques se voit entretenue et renforcée par l'entérite qui peut se greffer et succéder aux coliques.

Le parasitisme intestinal.

L'influence du parasitisme intestinal nous semble avoir une certaine importance dans le processus qui nous préoccupe soit par son action directe, soit les phénomènes secondaires qui l'accompagnent.

Ainsi un parasitisme intestinal accusé va toujours de paire avec du catarrhe intestinal, voir de la gastroentérite, déterminé, soit par les blessures multiples que les parasites portent à la muqueuse soit par l'action irritative de leur seule présence et de leurs nocifs produits d'élaboration. L'état catarrhal favorise déjà tous les phénomènes d'intoxication et d'inoculation secondaire susceptibles d'avoir une influence sur la cholémie pigmentaire.

Nombreux sont les parasites qui blessent la muqueuse et ouvrent ainsi une voie d'accès à la pullulation microbienne suscepti-

ble de forcer la barrière sanguine et de cheminer ainsi au foie et aux autres organes.

D'autre part la plus part de ces parasites secrètent des toxines souvent de nature hémolysante susceptibles d'être resorbées par la muqueuse intestinale surtout quand il s'agit de parasites vivant dans la muqueuse même ou s'y fixant grâce à leur bouche puissamment armée capables en conséquence d'apporter leur poison au contact direct de la voie sanguine.

Les ascaris peuvent déterminer un certain état ictérique par suite du pouvoir hémolytique dont jouissent ces parasites.

Mais ce sont les cestodes qui sous ce jour paraissent les plus dangereux. Par leur genre de vie par leur constitution ils s'avèrent comme de puissants agents inoculateurs; d'autre part ils se nourrissent de sang et fabriquent des toxines hémolysantes très actives.

En définitif l'infestation parasitaire peut être à l'origine d'un processus de cholémie pigmentaire pathologique par la gastro-entérite qu'elle est susceptible de déterminer comme par les inoculations microbiennes et la resorption de toxines hémolysantes qu'elle peut favoriser.

Les affections de l'appareil respiratoire.

Au cours des affections du poumon et des plèvres du cheval il est fréquent, d'observer une coloration jaune marquée des muqueuses apparentes. — Si cette anomalie est encore assez inconstante pour la broncho-pneumonie, elle est presque toujours observée dans les cas de pneumonie et souvent de pleurésie. Plus le processus est grave et plus qu'il s'accompagne de destruction globulaire plus la formation de pigments sera intense, provoquant cette coloration jaune si particulière des muqueuses.

Dans l'engouement pulmonaire l'hyperémie intense du poumon coïncide avec une stase du courant sanguin favorisant l'extravasat et l'hémorragie. Le défaut d'hématose concourt active-

ment à vicier le milieu sanguin. Quand la guérison survient les muqueuses primitivement injectées et congestionnées passent à une teinte jaunâtre, qui sera d'autant plus nette que la lésion a été plus intense et la destruction globulaire plus importante.

C'est surtout au cours de la pneumonie que les malades accusent une forte coloration jaune des muqueuses et du fait un important taux de bilirubine sanguine. La pneumonie du cheval qui est une maladie infectieuse produite par des germes bactériens à virulence momentanément exaltée est caractérisée par une inflammation siégeant principalement au niveau des alvéoles pulmonaires et s'accompagnant d'un exsudat fibrineux qui se coagule dans les cavités alvéolaires. L'affection à évolution cyclique débute par une période d'engouement, d'hyperémie pulmonaire. Les capillaires sont variqueux, dilatés fortement engorgés, souvent même il y a rupture et le sang se répand dans le tissu pulmonaire créant là in situ un point possible de dégradation de l'hémoglobine.

Mais les phénomènes n'en restent pas là. Bientôt il se produit une abondante exsudation qui se déverse à travers le parenchyme enflammé dans les alvéoles pulmonaires où elle finit par se coaguler, pour donner lieu à l'hépatisation. Le liquide d'épanchement a amené là de nombreux leucocytes, des globules rouges des cellules épithéliales et polynucléaires. Les érythrocytes perdent rapidement leur pigment auquel vont s'attaquer les globules blancs.

A cette action des globules blancs comme peut être celle des sécrétions d'autres éléments figurés s'ajoute celle des germes infectieux proprement dits. Les éléments microbiens interviennent par l'action directe de leurs toxines et lysines.

Mais l'action destructrice vis à vis de l'hémoglobine est encore plus complexe qu'elle ne le paraisse. Ce foyer microbien, placé sur l'importante nappe sanguine que déploie la petite circulation à travers le poumon, permettra facilement un essaimage des germes

à travers tout l'organisme et principalement en direction du foie et de la rate, qui sont ainsi incités à contribuer encore à la destruction massive du pigment sanguin. Mais point n'est besoin de l'intervention directe du germe; leurs toxines peuvent être entraînées par le sang des veines pulmonaires au même titre que les microbes et produire une atteinte identique de ces mêmes organes. L'action bacillaire et celle des toxines atteint son maximum d'efficacité quand la suppuration et la gangrène surviennent dans le foyer pneumonique, car dans ce cas il n'est plus question d'un processus localisé, l'atteinte devient générale et porte sur le milieu sanguin comme sur la plupart des organes. La destruction des globules rouges est de plus en plus massive.

Dans la bronchopneumonie la teinte jaune des muqueuses est parfois peu accusée et fait même défaut. L'explication en réside peut être dans ce fait qu'il s'agissait souvent primitivement d'une inflammation des bronches et bronchioles se propageant peu à peu aux alvéoles. Si les phénomènes locaux, hyperémie, exsudats avec des éléments figurés et des globules rouges restent les mêmes, ils sont cependant plus diffus, plus disséminés alors que dans la pneumonie les lésions forment bloc permettant une action massive de toutes les forces destructrices réunies. A cela s'ajoute encore que souvent la bronchopneumonie est une affection consécutive à la gourme et comme on le sait si le streptocoque gourmeux est bien l'auteur de l'affection, il possède in vitro un redoutable pouvoir hémolysant, mais in vivo rarement une affection gourmeuse s'accompagne de bilirubinémie permettant de conclure à un processus hémolytique intense.

En ce qui concerne les affections des plèvres et principalement la pleurésie exsudative les choses se passent un peu comme dans la pneumonie. L'affection débute par une congestion, une inflammation des plèvres. Les capillaires sont distendus et gorgées de sang, ce qui conditionne une exsudation abondante de plasma entraînant des cellules de la séreuse des leucocytes et de nom-

breux globules rouges; le processus peut prendre une allure hémorragique si la poussée congestive a été très intense. En général le plasma se répand à la surface des plèvres en y laissant un dépôt fibrineux alors que les parties liquides vont se collecter dans les parties déclives. Là encore il y aura à la fois intervention d'hémolysines organiques et intervention de microbes agissant soit directement sur l'hémoglobine qui se trouve dans le liquide pleurétique soit à distance, par l'intermédiaire de ses toxines sur le foie et la rate qui interviennent à leur tour dans le processus. Dans la pleurésie la dégradation sera même plus rapide; la consistance liquide du milieu permet en effet une diffusion plus rapide des éléments destructeurs que la masse coagulée dans la pneumonie.

La typhose équine.

C'est une maladie contagieuse qui en dehors des phénomènes de prostration et d'hyperthermie s'accompagne d'une forte injection des muqueuses oculaires, qui prennent une couleur safranée ou rouge violacé. Ces trois signes qui caractérisent le but de l'infection apparaissent d'emblée avant que le processus morbide se soit encore localisé symptomatiquement à un organe ou un appareil. La teinte jaune des muqueuses est très accusée et le taux de bilirubinémie très élevé.

Actuellement on considère la typhose équine comme un processus morbide déterminé par un virus filtrant sur lequel se grefferait rapidement une action microbienne due principalement aux streptocoques. L'action microbienne est très probable mais elle n'explique pas la spontanéité de la bilirubinémie et de la coloration jaune des muqueuses au moment où la maladie se déclare. Il est certain que le virus typhique prépare le terrain à l'invasion streptococcique ou à toute autre intervention microbienne mais il faut encore du temps à cette infection pour s'établir et quelque rapide qu'elle soit elle sera toujours en desharmonie

avec la promptitude de la bilirubinémie. C'est la toxine typhique qui doit ici être nommée. Cette toxine diffuse dans tout l'organisme avec la même rapidité que le virus et du coup des organes comme le foie et la rate s'avèrent comme les premiers atteints. Si à l'autopsie les lésions les plus graves siègent couramment sur le tractus intestinal et les tissus respiratoires il n'en est pas moins que le foie se montre toujours congestionné et inflammé. Il est fort probable que les toxines typhiques des leur production se portent sur le foie produisant là des phénomènes réactionnels inflammatoires qui s'accompagnent d'une suractivité de la cellule hépatique se traduisant par une hypercholie prononcée. L'hyperproduction des pigments entraîne leur reflux du côté de la circulation expliquant peut être cette apparition soudaine de la teinte jaune des muqueuses. La rate se trouve également touchée et ne pourra par une active libération de pigment sanguin que contribuer au mécanisme de cette importante cholémie. Plus tard quand l'affection se caractérise dans ses localisations l'action microbienne intervient à titre sûr par ses sécrétions sur le milieu sanguin, sur les globules rouges et des organes comme le foie et la rate qui jouent un rôle de premier plan dans la genèse des pigments biliaires.

L'hémoglobinurie.

C'est une maladie du muscle s'établissant sous l'action déterminante du froid et une action favorisante et préparatoire d'une autointoxication d'origine alimentaire.

Il se produit une atteinte musculaire grave avec mise en liberté de la myohémoglobine.

Les poisons et les toxines provenant de l'autointoxication peuvent déjà léser le foie et troubler ses grandes fonctions entre autre celle de la biligénie pigmentaire. Avec la lésion musculaire apparaît la myohémoglobine dans le plasma circulant. Si ce pig-

ment reste plus facilement éliminable il n'en est pas moins établi que c'est une substance très proche de l'hémoglobine et à ce titre, elle ajoutera son action irritative et toxique pour le foie à celle de l'intoxication alimentaire.

Les affections du foie.

Le rôle de premier plan qui en évolu à la glande hépatique dans l'élaboration et l'excrétion des pigments biliaires souligne toute son importance dans la plus part des processus pathologiques s'accompagnant d'une coloration jaune marquée des muqueuses.

Si l'atteinte du foie peut être primitive, autrement dit si les agents pathogènes microbiens organiques ou toxiques ont pu pousser jusqu'au foie sans avoir laissé d'autres traces de leur passage, le plus souvent cette atteinte est une complication d'une affection déjà existante qui, à la faveur d'une recrudescence de sa virulence, a pu porter atteinte à cet organe souvent relativement éloigné du point de départ de l'affection.

L'explication la plus simple et la plus logique de la cholémie pathologique serait la rétention biliaire par obstacle situé sur sa voie d'élimination et la déviation de la bile de son cours normal vers la circulation sanguine.

L'obstruction du cholédoque par lithiase biliaire est excessivement rare chez le cheval du fait de l'absence dans cette espèce d'une vésicule biliaire favorisant la stase et la formation de calculs. Dans le cholédoque du cheval la bile passe rapidement sans s'arrêter sans stagner, évitant ainsi la formation de toute entrave à son cours normal. Cependant l'obstruction de cette voie devient possible dans la compression du cholédoque, par une cause extrême; une tumeur mélanique par exemple. Encore ces lésions sont elles rares.

Donc si une lésion, un obstacle sur la voie cholédocienne restent peu probables ou du moins sont très rares il n'en est plus de

même pour les entraves susceptibles de siéger sur les fins canalicules biliaires.

Ainsi une inflammation aigue de la muqueuse intestinale peut gagner de proche en proche remonter le cholédoque et provoquer une inflammation des fins canalicules biliaires. — Leurs parois s'épaississent et la lumière de ses fins canaux s'oblitére par les abondantes sécrétions de mucosités. Il s'établit ainsi une angiocholite, obstacle mécanique à l'écoulement normal de la bile. Le foie continue à élaborer normalement de la bile et faute de pouvoir s'en débarrasser par la voie d'élimination habituelle voit les pigments forcer la barrière sanguine réalisant la lésion de fissure tubulaire dont parlent Fiessinger et Walter.

Aujourd'hui on admet difficilement qu'il ait ainsi angiocholite seule sans atteinte plus ou moins grave du foie. — On ne voit pas pourquoi l'action inflammatoire ascendante s'arrêterait précisément aux canalicules biliaires alors que plus qu'une fine membrane protoplasmique sépare l'agent pathogène de la cellule noble. D'autre part cette angiocholite peut être secondaire à l'atteinte de la cellule hépatique. L'infection primitive de la glande se propage aux voies d'élimination biliaires, quelqu'en soit le mécanisme il est fort probable qu'il n'y a pas d'angiocholite sans atteinte au moins légère du foie et inversement qu'il n'y a pas atteinte des cellules hépatiques sans rétentissement du moins sur les toutes premières voies biliaires, car la structure histologique du foie révèle des rapports tissulaires si intimes que l'un sans l'autre sont difficilement imaginables.

Quoiqu'il en soit dans la majorité des cas de bilirubinémie il ne s'agit point d'obstacle proprement dits à l'écoulement de la bile mais bien d'un trouble fonctionnel de la glande, d'une atteinte de l'élément noble. Du fait de l'inflammation qui s'installe à la faveur de l'apport pathogène ou toxique des différents points de l'organisme la cellule hépatique voit son activité normale exaltée, son pouvoir transformateur des pigments sanguins ou son pou-

voir excréteur envers les pigments préformés sensiblement augmenté. Le pigments sont produits en surabondance il se produit de la polycholie s'accompagnant d'une surcoloration des matières excrémentitielles. Il arrive un moment où la production atteint un degré qui n'est plus compatible avec la vitesse d'excrétion et les pigments formés sont refoulés vers le courant sanguin provoquant une bilirubinémie. L'angiocholite ascendante ou descendante apportera un obstacle supplémentaire à la poussée biliaire qui veut frayer son chemin vers la lumière intestinale.

Quelle est l'origine de ces hépatites? Peu de choses suffisent. Une simple congestion du foie sous l'influence de matière nocives ingérées avec les aliments — sous l'influence d'un tempérament pléthorique — d'un trouble intestinal — d'un effort violent d'un traumatisme peut entraîner une forte hyperémie du foie. Le sang stagne dans son réseau capillaire les microbes les toxines les poisons qu'il renferme l'hémoglobine libre qui peut provenir de la rate où d'un processus d'hémolyse attaquent la cellule noble qui riposte en redoublant d'activité.

Mais le plus souvent il ne s'agit pas uniquement d'un simple phénomène d'hyperémie. L'hépatite s'établit à la suite d'un envahissement microbien venant d'un autre point de l'organisme. Tantôt cet apport est fait du côté de l'intestin à la suite d'entérites graves tantôt les germes proviennent d'un foyer pneumonique, d'une pleurésie d'une plaie gangréneuse siégeant sur un membre, bref de toute affection microbienne d'une région quelconque de l'organisme. Il peut s'agir également d'un processus infectieux général comme par exemple la typhose équine ou le virus s'il est renfermé dans toutes les humeurs organiques semble particulièrement atteindre le foie comme le prouve les phénomènes inflammatoires de cet organe au cours de cette maladie. L'action des sécrétions microbiennes peut mener au même but, en agissant directement sur le foie ou en provoquant au préalable une mise en liberté de l'hémoglobine qui de son côté constitue un

violent poison pour la cellule hépatique. Donc tantôt l'action microbienne est directe tantôt elle intervient par ses produits d'élaboration.

En résumé le mécanisme de la cholémie pigmentaire, quelque soit le processus morbide qui la conditionne, gravite toujours autour d'un seul et même organe le foie.

La cholémie est tantôt le résultat d'un phénomène de rétention biliaire tantôt l'aboutissant d'un phénomène de pleiochromie avec resorption consécutive ou encore d'un phénomène d'hémolyse intense.

En ce qui concerne la rétention biliaire le foie peut intervenir par simple obstacle d'écoulement à la suite d'une compression externe de la voie d'élimination. L'obstacle peut siéger sur la paroi, dans la lumière même des voies biliaires et il s'agit tantôt d'une obstruction mécanique du cholédoque tantôt d'une angiocholite massive s'opposant à tout passage de la bile élaborée.

La bilirubinémie peut résulter encore et cela le plus souvent d'une atteinte de la cellule noble du foie. Les micro-organismes les virus, les toxines microbiennes et organiques les substances toxiques et entre autre l'hémoglobine libre peuvent lèsar la cellule hépatique qui répond à cette atteinte par une suractivité marquée en ce qui concerne son pouvoir biligénique. La réaction est particulièrement intense quand elle est le résultat d'une atteinte par l'hémoglobine libre même ou que les éléments pathogènes en dehors de l'atteinte de l'organe conditionnent directement ou indirectement par intermédiaire des organes vasculaires une abondante destruction globulaire, dont l'hémoglobine ne saura que renforcer et intensifier l'état réactionnel du foie. Le plus souvent hépatite et angiocholite coexistent l'un agissant par surproduction de pigment l'autre en gênant son élimination.

Enfin même si la biligénie est entièrement extrahépatique comme par exemple au cours d'une importante hémorragie interne ou d'un processus hémolytique intense le foie intervient toujours en ce sens qu'il ne peut assurer normalement et rapidement l'élimination de ces pigments, qui par leur excès vont déterminer une bilirubinémie pathologique.

V. Conclusions.

Des recherches bibliographiques et expérimentales effectuées pour la rédaction de ce travail en vue de la détermination des variations pathologiques de la bilirubinémie chez le cheval, il nous paraît résulter :

I. — L'existence d'une cholémie pigmentaire physiologique chez le cheval et dont la bilirubine fait les plus grands frais. Le taux normal de cette bilirubinémie physiologique peut être arrêté autour d'une valeur de $1/11\ 600$ c'est-à-dire 8,35 mmgr. de bilirubine par 100 cc. de sérum, avec de légères variations en plus ou en moins suivant des caractères strictement individuels.

II. — Cette cholémie physiologique est sujette à une notable augmentation au cours de certaines maladies et affections, principalement dans les affections intestinales, les affections de l'appareil respiratoire (pneumonie et pleurésie) la typhose équine, les affections du foie. La variation sera considérée comme pathologique quand elle atteint un taux de $1/9200$ (10,8 mmgr. de bilirubine pour 100 cc., de sérum.); l'augmentation peut atteindre un taux de $1/1800$ et même le dépasser.

III. — La couleur du sérum sanguin est en relation directe avec sa teneur en bilirubine. Un taux inférieur à $1/15\ 000$ implique un sérum pâle et décoloré. — la teinte moyenne s'établit autour d'un taux de $1/11600$. — tout taux dépassant $1/11600$ amène un foncement de la coloration du sérum qui prend une teinte jaune or foncé quand la concentration arrive à $1/6700$.

IV. — La présence de muqueuses safranées au cours des affections citées plus haut est conditionnée par une augmentation concommittante du taux de la bilirubinémie sanguine. A un

nouvel abaissement de ce taux anormal correspond un retour des muqueuses oculaires et buccales à leur teinte normale.

V. — Le processus originel de cette bilirubinémie pathologique est, suivant les inconstances l'aboutissant:

1. — d'un phénomène de rétention biliaire pur et simple par compression externe de la voie d'élimination.

2. — d'un phénomène de rétention biliaire conditionnée par un obstacle dans la lumière du cholédoque ou par un angiocholite gênant l'élimination de la bile élaborée.

3. — d'un phénomène de pléiochromie avec résorption consécutive des pigments à la suite d'une atteinte de la cellule hépatique par des micro-organismes, des virus, des toxines des substances toxiques entre autre l'hémoglobine libre qui peut agir seule ou en renforçant encore une première atteinte du foie.

Dans la plupart des cas angiocholite et hépatite coïncident l'un pouvant déterminer l'autre et inversement.

4. — d'une incapacité d'élimination rapide et suffisante de la part du foie vis à vis de pigments préformés, qui ont pu être élaborés au sein du tissu sanguin lui-même, dans un foyer hémorragique ou en d'autres points de l'organisme.

Vu: Le Doyen:

H. ROGER.

Vu: Le Président:

RATHERY.

Vu et permis d'imprimer:

Le Recteur de l'Académie de Paris,

— S. C H A R L E T Y . —

BIBLIOGRAPHIE.

AUCHE. — Recherches des pigments biliaires. C. R. des S. de la Soc. de Biologie 1908 p. 297.

M. ARTHUS. — Précis de chimie physiologique.

BRANCA. — Précis d'histologie.

E. BARRAL. — Précis d'analyses chimiques biologiques générales.

DOR. — Hyposérochromie et hypersérochromie. C. R. des S. de la Soc. de Biologie 1901, p. 1119.

EHRLICH. — Sulfodiazobenzol ein Reagens auf Bilirubin. Centralblatt für klin. med. Leipzig 1883.

FOUCHET. — Nouvelle méthode de recherches des pigments biliaires dans le sérum sanguin.
C. R. des s. de la Soc. de Biologie 1917 — 10 mars.

NOEL FIESSINGER et HENRY WALTER. — L'exploration fonctionnelle du foie et l'insuffisance hépatique.

GILBERT et WEINBERG. — Traité du sang.

GILBERT et HERSCHER. — Diminution de la coloration sanguine C. R. des S. de la Soc. de Biologie 1901 p. 1000.

GILBERT HERSCHER et POSTERNACK. — Sur la signification de l'anneau bleu produit par le réactif de Gmêlin dans certains sérums. (réaction de Hayem). C. R. des S. de la Soc. de Biologie 1903 p. 587.

sur la nature de la matière colorante du sérum et des épanchements séreux humains. C. R. des S. de la Soc. de Biologie 1905 11 fév.

sur un procédé de dosage de la bilirubine dans le sérum. C. R. des S. de la Soc. de Biologie. 1903 p. 1587.

présentation d'un appareil pour doser la bilirubine dans le sérum sanguin. C. R. des S. de la Soc. de Biologie 1900 nov. p. 700.

- GRIGAUT. — Recherches de l'urobiline dans le sang et les humeurs de l'organisme. C. R. des S. de la Soc. de Biologie 1909 mai. p. 725.
- GRIMBERT. — Recherches des pigments biliaires dans l'urine. C. R. des S. de la Soc. de Biologie 1905 p. 346.
- GUIART et GRIMBERT. — Diagnostic chimique — microscopique — parasitologique.
- HIJMANS van den BERGH. — Presse médicale 4 juin 1921 No. 45 p. 441.
- KRUPSKI. — Das Verhalten des Bilirubins im Blutserum des Kalbes. Schweizer Archiv décembre 1927 — mai 1927.
- MAREK. — Diagnostik der inneren Krankheiten der Haustiere.
- PIETTRE. — Recherches sur la bile in thèse Paris 1910.
- RICHET. — Dictionnaire physiologique.
- RANC. — Extraction de la bilirubine du plasma sanguin du cheval.
C. R. des S. de la Soc. de Biologie. 1907 fév. p. 306.
sur la nature du colorant du plasma du sang du cheval.
C. R. des S. de la Soc. de Biologie 1907 mars. p. 496.
- ROUSSEL. — Les pigments biliaires dans le sérum in Lyon. Thèse 1925.
- J. RIEUX. — Hématologie clinique.
- TROISIER. — C. R. des S. de la Soc. de Biologie. mai. 1908 p. 739.

